

サムタス点滴静注用 8 mg

サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.7.3 臨床的有効性

大塚製薬株式会社

目次

目次.....	2
略号一覧.....	4
2.7.3 臨床的有効性.....	5
2.7.3.1 背景及び概観.....	5
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験.....	5
2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概観.....	5
2.7.3.1.2.1 第II相試験(263-102-00001).....	6
2.7.3.1.2.2 第III相非劣性検証試験(263-102-00003).....	8
2.7.3.1.2.3 第III相非盲検試験(263-102-00004).....	10
2.7.3.1.3 対象患者.....	13
2.7.3.1.4 併用する利尿薬の規定.....	13
2.7.3.1.5 投与期間.....	14
2.7.3.1.6 水分摂取と塩分制限.....	14
2.7.3.1.7 有効性評価項目.....	14
2.7.3.1.7.1 主要評価項目.....	15
2.7.3.1.7.2 副次的評価項目.....	15
2.7.3.1.7.3 有効性解析対象.....	18
2.7.3.1.7.4 解析方法.....	18
2.7.3.1.7.5 部分集団の検討.....	21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約.....	22
2.7.3.2.1 第II相試験(263-102-00001).....	22
2.7.3.2.2 第III相非劣性検証試験(263-102-00003).....	23
2.7.3.2.3 第III相非盲検試験(263-102-00004).....	23
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	24
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	24
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳.....	24
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	25
2.7.3.3.1.3 治験薬の投与状況.....	27
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討.....	27
2.7.3.3.2.1 体重.....	27
2.7.3.3.2.2 うっ血性所見.....	29
2.7.3.3.2.3 NYHA心機能分類.....	41

2.7.3.3.3	部分集団での結果の比較.....	43
2.7.3.3.3.1	特定の患者集団における結果.....	43
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	44
2.7.3.4.1	用量.....	44
2.7.3.4.2	用法.....	44
2.7.3.4.3	水分の経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者における用量..	46
2.7.3.5	効果の持続, 耐薬性.....	47
2.7.3.6	付録.....	48
2.7.3.7	文献.....	65

略号一覧

略号	省略していない表現
ACE	Angiotensin-converting enzyme アンジオテンシン変換酵素
AUC _{24h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours 投与後0時間から24時間までの濃度 - 時間曲線下面積
C _{max}	Peak (maximum) plasma concentration of the drug 最高濃度
FAS	full-analysis set 最大解析対象集団
LOCF	Last observation carried forward 最終観測値をそれ以降の値に外挿する方法
NPPV	Noninvasive Positive Pressure Ventilation 非侵襲的陽圧換気療法
NYHA	New York Heart Association ニューヨーク心臓協会
PK	Pharmacokinetic 薬物動態
t _{max}	Time to maximum plasma concentration 最高血漿中濃度到達時間

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

OPC-61815 の有効性評価に用いた臨床試験を表 2.7.3.1.1-1 に示した。

OPC-61815 のバソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全（心性浮腫）患者に対する有効性は、国内で実施した心性浮腫患者を対象とした第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003），及び経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした第 III 相非盲検試験（263-102-00004）の成績を用いて評価した。

表 2.7.3.1.1-1 有効性評価に用いた国内臨床試験

試験略名 (試験番号)	対象患者	試験デザイン	評価/参考 資料番号
第 II 相試験 (263-102-00001)	心性浮腫患者	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照（トルバプタン錠），ダブルダミー，並行群間	評価資料 5.3.3.2-01
第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	心性浮腫患者	多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照（トルバプタン錠），ダブルダミー，並行群間，非劣性検証	評価資料 5.3.5.1-01
第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)	経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者	多施設共同，非盲検，非対照	評価資料 5.3.5.2-01

2.7.3.1.2 有効性評価に用いた臨床試験の概観

有効性評価に用いた臨床試験の概観を表 2.7.3.6-1 に示した。

第 II 相試験（263-102-00001）では，心性浮腫患者を対象に通常の用法・用量であるトルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与時の用量を探索した。本試験での OPC-61815 の用法・用量は，健康成人を対象とした第 I 相試験（263-001-001）の結果に基づき，トルバプタン 15 mg を 1 日 1 回経口投与時と同程度のトルバプタンの曝露量になる可能性のある 2，4，8 又は 16 mg の 1 日 1 回静脈内投与とし，副作用の発現リスクを考慮して 1 時間かけて投与した。過去に国内で実施したトルバプタンの心性浮腫患者を対象とした第 II 相プラセボ対照二重盲検試験（トルバプタン国内第 II 相試験）（156-03-001）及び第 III 相プラセボ対照二重盲検試験（トルバプタン国内第 III 相試験）（156-06-002）の体重変化量の推移から，投与期間は有効性が評価可能な 5 日間とした（2.7.3.1.5 参照）。主要評価項目はトルバプタン曝露量とし，副次的評価項目は体重，うっ血性所見（下肢浮腫，頸静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比），NYHA 心機能分類とした。

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では，心性浮腫患者を対象にトルバプタン錠 15 mg を対照薬とし，OPC-61815 16 mg を 1 日 1 回 5 日間，静脈内投与したときの有効性及び安全性を検討した。本試験での OPC-61815 の用法・用量は，第 II 相試験（263-102-00001）から得られた各用量群のトルバプタン曝露量に基づき，トルバプタン 15 mg 1 日 1 回経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 16 mg 1 日 1 回の静脈内投与とし，第 II 相試験（263-102-

00001)と同様に1時間かけて投与した。投与期間は第II相試験(263-102-00001)と同様にした。主要評価項目は、トルバプタン国内第III相試験(156-06-002)と同じ体重の変化量とし、OPC-61815 16 mgのトルバプタン 15 mgに対する非劣性を検証した。副次的評価項目はうっ血性所見(下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、肺ラ音、III音、心胸郭比)、NYHA心機能分類とした。

第III相非盲検試験(263-102-00004)では、経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象にOPC-61815 8 mg又は16 mgを1日1回最長5日間、静脈内投与したときの忍容性を検討した。本試験でのOPC-61815の用法・用量は、開始用量としてOPC-61815 8 mgを1日1回1時間かけて静脈内投与し、Day 2又はDay 3に増量基準に準じてOPC-61815 16 mgに増量した。投与期間は最長5日間としたが、うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない、又は経口摂取のみで体液管理が可能と判断された場合には、投与期間が5日未満でも投与を終了可能とした。評価項目は体重、うっ血性所見[下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、呼吸困難(呼吸数、夜間発作性呼吸困難、起座呼吸、患者による呼吸困難の評価)、肺うっ血、肺ラ音、III音、心胸郭比]、NYHA心機能分類とした。

第II相試験(263-102-00001)及び第III相非劣性検証試験(263-102-00003)の対象患者、選択除外基準、併用する利尿薬、治療期への移行基準、併用禁止薬及び併用制限薬は、トルバプタン国内第III相試験(156-06-002)とほぼ同様とし、組入れられる患者集団が異ならぬようにした。第III相非盲検試験(263-102-00004)は、経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者にOPC-61815を投与したときの忍容性が適切に評価できるよう、選択除外基準、併用する利尿薬、併用禁止薬を設定した。

2.7.3.1.2.1 第II相試験(263-102-00001)

(1) 試験デザイン

試験デザインの概略を図2.7.3.1.2-1に示す。

本試験は、心性浮腫患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。主要な目的はトルバプタン 15 mg経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られるOPC-61815の用量を探索することである。試験期間は、最長4日間のスクリーニング期、3日間の導入期、6日間の治療期(5日間投与)、最長9日間のフォローアップ期の4期で構成された。導入期中の利尿薬の投与状況、体重の変化、及びうっ血性所見の有無を評価し、治療期への移行基準(表2.7.3.1.2-1参照)を満たした被験者のみ治療期に移行した。治療期では被験者をOPC-61815 2 mg群、4 mg群、8 mg群、16 mg群及びトルバプタン 15 mg群に無作為に割付け(割付け比1:1:1:1:1)、割付けられた治験薬を5日間投与した。治験薬投与日はトルバプタン錠 15 mg又はプラセボ錠のいずれかを1日1回経口投与し、投与後直ちにトルバプタン錠 15 mgを経口投与した被験者にはプラセボ注射剤を、プラセボ錠を経口投与した被験者にはOPC-61815注射剤 2, 4, 8, 16 mgのいずれかを、1日1回1時間かけて静脈内投与した。Day 2以降の投与開始時刻はDay 1の投与開始時刻の前後20分以内とした。Day 6(最終投与翌日)に終了時検査、Day 12~15の間に治療期終了後のフォローアップ検査を実施した。なお、評価を正確に行うため及び被験者の安全性を十分に確保するため、導入期前日(Day -4)から治療期終了(Day 6)まで入院下で実施した。



図 2.7.3.1.2-1 試験デザインの概略：263-102-00001 試験

注) 何らかの理由により 5 日未満で治験薬の投与を中止した場合も、可能な限り治験薬最終投与翌日に終了時検査と同様の検査を実施し、治験薬最終投与後 7~10 日の間にフォローアップを行った。

<資料番号 5.3.3.2-01 : Figure 9.1-1>

表 2.7.3.1.2-1 治療期への移行基準：263-102-00001 試験

1	下肢浮腫、頸静脈怒張（導入期 Day -1）又は肺うっ血（導入期の胸部 X 線検査）のいずれかが認められる患者
2	導入期に利尿薬の用法・用量を変更することなく投与された患者
3	治験薬投与開始前 2 日間（導入期 Day -2 と Day -1）の体重の差が 1.0 kg 以下の患者

治療期への移行基準は、治験薬投与開始時に持続的な体液貯留が認められることを確認するために設けた。

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 9.3.2-1>

(2) 対照薬の選択

OPC-61815 注射剤の活性本体は、本邦で 2010 年に「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」に対する効能・効果で承認を取得したトルバプタンであり、OPC-61815 はトルバプタンの注射剤の位置づけとして開発された。

第 II 相試験 (263-102-00001) では、心性浮腫患者の承認用量であるトルバプタン 15 mg と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与の用量を探索することが目的であることから、対照薬としてトルバプタン錠 15 mg を選択した。

(3) 盲検性の維持

本試験では盲検性を維持するためダブルダミー法を使用した。

2.7.3.1.2.2 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

(1) 試験デザイン

試験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-2 に示した。

本試験は、心性浮腫患者を対象とした多施設共同、無作為化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験である。主要な目的は OPC-61815 16 mg の 5 日間静脈内投与又はトルバプタン 15 mg の 5 日間経口投与後の体重変化量を主要評価項目として、OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証することである。試験期間は最長 4 日間のスクリーニング期、3 日間の導入期、6 日間の治療期 (5 日間投与)、最長 9 日間のフォローアップ期の 4 期で構成された。導入期中の利尿薬の投与状況、体重の変化、及びうつ血性所見の有無を評価し、治療期への移行基準 (表 2.7.3.1.2-2 参照) を満たした被験者のみ治療期に移行した。治療期では被験者を OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群に無作為に割付け (割付け比 1 : 1)、割付けられた試験薬を 5 日間投与した。試験薬投与日は、トルバプタン錠 15 mg 又はプラセボ錠のいずれかを 1 日 1 回経口投与し、投与後直ちにトルバプタン錠 15 mg を経口投与した被験者にはプラセボ注射剤を、プラセボ錠を経口投与した被験者には OPC-61815 注射剤 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与した。Day 2 以降の投与開始時刻は Day 1 の投与開始時刻の前後 20 分以内を目安とした。Day 6 (最終投与翌日) に終了時検査、Day 12~15 の間に治療期終了後のフォローアップ検査を実施した。なお、評価を正確に行うため及び被験者の安全性を十分に確保するため、導入期前日 (Day -4) から治療期終了 (Day 6) まで入院下で実施した。

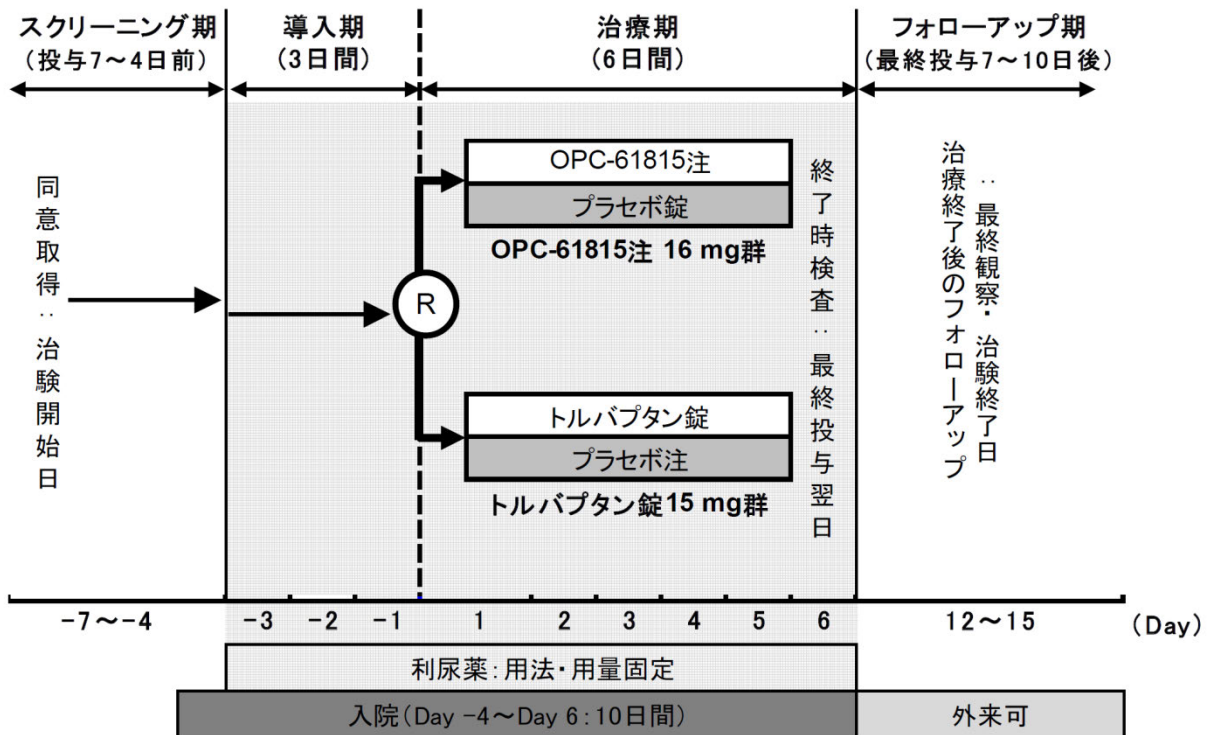


図 2.7.3.1.2-2 試験デザインの概略：263-102-00003 試験

R：無作為割付け

注) 何らかの理由により 5 日未満で治験薬の投与を中止した場合も、可能な限り治験薬最終投与翌日に Day 6 の終了時検査と同様の検査を実施し、治験薬最終投与後 7～10 日の間にフォローアップを行った。

<資料番号 5.3.5.1-01：Figure 9.1-1>

表 2.7.3.1.2-2 治療期への移行基準：263-102-00003 試験

1	下肢浮腫、頸静脈怒張（導入期 Day -1）又は肺うっ血（導入期の胸部 X 線検査）のいずれかが認められる患者
2	導入期に利尿薬の用法・用量を変更することなく投与された患者
3	治験薬投与開始前 2 日間（導入期 Day -2 と Day -1）の体重の差が 1.0 kg 以下の患者

治療期への移行基準は、治験薬投与開始時に持続的な体液貯留が認められることを確認するために設けた。

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 9.3.1.2-1>

(2) 対照薬の選択

OPC-61815 注射剤の活性本体は、トルバプタンであり、OPC-61815 はトルバプタンの注射剤の位置づけとして開発された。OPC-61815 注射剤はトルバプタンと同じ効能効果の取得を目指しており、対象疾患が同じであることから、トルバプタン国内第 III 相試験（156-06-002）と同様の心性浮腫患者を対象に OPC-61815 の有効性を検証する必要がある。トルバプタンは、既に有効性の評価が確立し、安全性プロファイルも明らかになっていることから、トルバプタンと有効性及び安全性を比較検討することにより OPC-61815 の臨床的位置付けの確認が可能と判断した。また、本邦ではループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留に対してトルバプタンが標準的な治療になっていることから、OPC-61815 の有効性を検証する第 III 相試験

ではプラセボを対照薬に設定することは倫理的に困難と考えた。

以上のことから、第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では、心性浮腫患者を対象に、体重変化量を主要評価項目として OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証することを目的とし、対照薬としてトルバプタン錠 15 mg を選択した。

(3) 盲検性の維持

本試験では盲検性を維持するためダブルダミー法を使用し、被験者には OPC-61815 注射剤及びプラセボ錠、又はプラセボ注射剤及びトルバプタン錠 15 mg のいずれかの組み合わせの治験薬を投与した。治験薬の識別不能性は、割付責任者及び治験薬包装業者により治験開始前に確認された。割付表は、すべての電子症例報告書及びデータベースの固定後に行う開鍵まで厳重に保管された。

2.7.3.1.2.3 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

(1) 試験デザイン

試験デザインの概略を図 2.7.3.1.2-3 に示した。

本試験は、経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験である。主要な目的は安全性の評価であるが、有効性評価項目として体重などを評価した。試験期間はスクリーニング期、最長 6 日間の治療期（最長 5 日間投与）及び最長 9 日間のフォローアップ期の 3 期で構成された。スクリーニング検査で選択基準を満たし、除外基準に抵触しない被験者のみ治療期に移行した。治療期では OPC-61815 8 mg 又は 16 mg を 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与した。本試験では、飲水のみによる体液管理ができない、経口摂取が困難又は不可能な心不全患者を対象としており、これらの患者は飲水による体液管理が可能な患者と比べて水利尿作用による高ナトリウム血症や脱水などのリスクが高いと考えられることから、治療期の Day 1 は開始用量として、第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の用量の半量となる 8 mg を投与した。Day 2 に（該当する場合は Day 3 にも）増量判定を行い（図 2.7.3.1.2-4）、増量基準（表 2.7.3.1.2-3 及び表 2.7.3.1.2-4）を満たす場合は 16 mg に増量、満たさない場合は 8 mg を継続投与した。OPC-61815 16 mg 投与後に高ナトリウム血症、脱水、口渇などの水利尿作用に基づく有害事象が新たに発現又は悪化し、減量が必要と判断された場合は、用量を 8 mg へ減量した。減量後の 16 mg への再増量は不可とした。Day 2 以降の投与開始時刻は Day 1 の投与開始時刻の前後 1 時間を目安とした。治験薬の投与期間は最長 5 日間とし、「うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない」又は「経口摂取のみで体液管理が可能」と判断された場合には、投与期間が 5 日未満でも投与を終了した。Day 6（又は治験薬の最終投与翌日）に終了時検査を実施し、治験薬の最終投与後 7～10 日の間に治療期終了後のフォローアップ検査を実施した。なお、被験者の安全性評価を適切に実施するため、同意取得時から Day 6（又は治験薬の最終投与翌日）まで入院下で実施した。

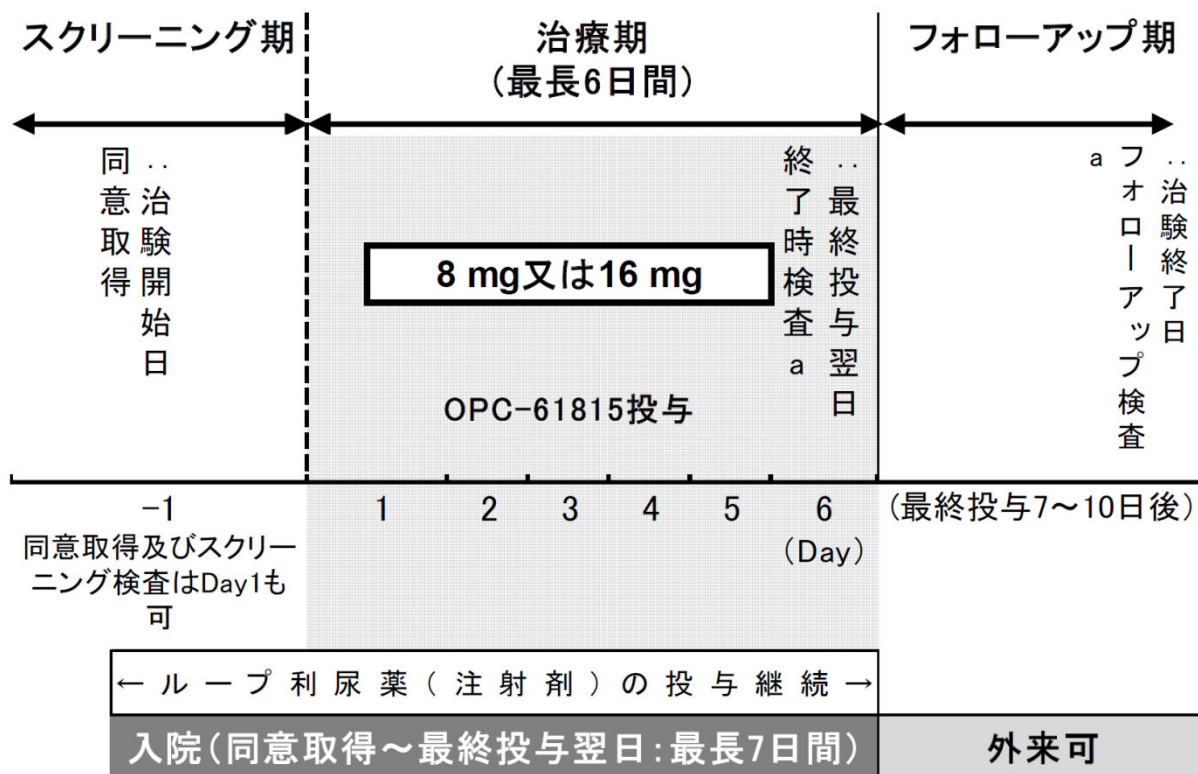


図 2.7.3.1.2-3 試験デザインの概略 : 263-102-00004 試験

^a 5日未満で治験薬の投与を終了した場合も、治験薬最終投与翌日に Day 6 の終了時検査と同様の検査を実施し、治験薬最終投与後 7~10 日の間にフォローアップ検査を行った。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Figure 9.1-1>

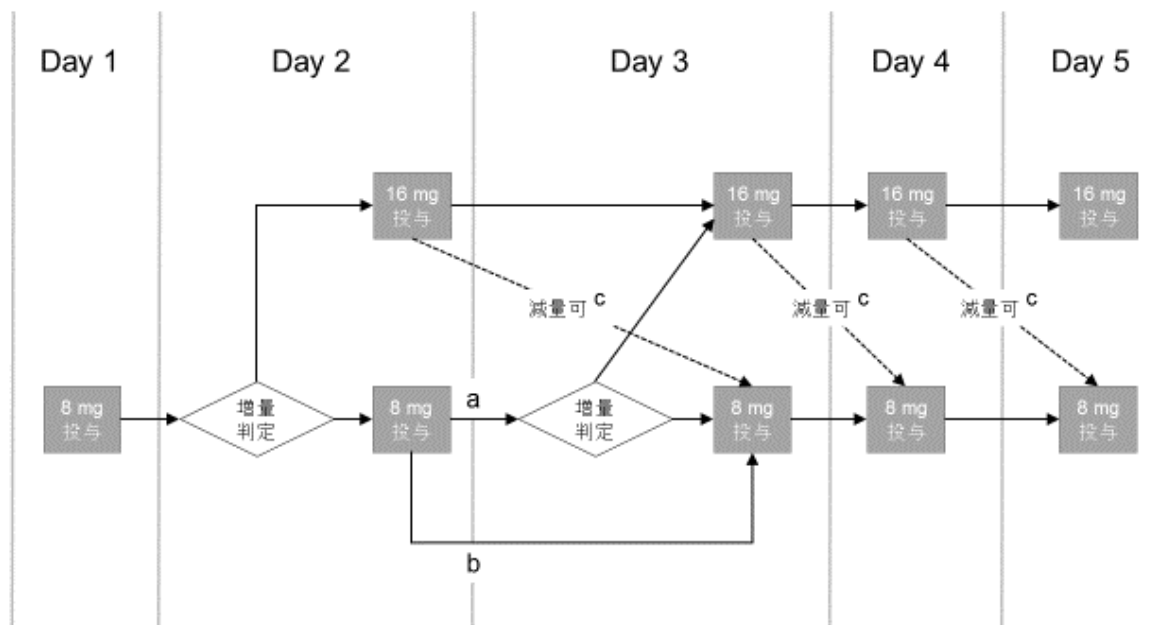


図 2.7.3.1.2-4 本試験での用量決定フロー : 263-102-00004 試験

^a Day 2 増量基準にて、増量基準 2 のみ満たさなかった被験者

^b Day 2 増量基準にて、増量基準 1, 3 又は 4 のいずれかを満たさなかった被験者

^c 高ナトリウム血症、脱水、口渇などの水利尿作用に基づく有害事象が新たに発現又は悪化し、治験責任又は分

担医師が減量を必要と判断した場合
 <資料番号 5.3.5.2-01 : Figure 9.4.1.1-1>

表 2.7.3.1.2-3 Day 2 増量基準 : 263-102-00004 試験

1)	十分な有効性が認められない (以下のいずれかを満たす場合) <ul style="list-style-type: none"> • 1 日尿量のベースライン (Day 1 治験薬投与開始直前までの 1 日尿量) からの増加が 500 mL 以下の場合 : うっ血性所見 (下肢浮腫, 肝腫大, 頸静脈怒張, 心胸郭比, 肺うっ血, 肺ラ音, III 音) のいずれかが認められる • 1 日尿量のベースライン (Day 1 治験薬投与開始直前までの 1 日尿量) からの増加が 500 mL を超える場合又は 500 mL 以下と判断できない場合 : Day 1 (治験薬投与前) と比較して体重が減少しておらず, かつ, うっ血性所見の改善を認めない
2)	Day 2 治験薬投与前の血清 Na 濃度が 147 mEq/L を超えない ^a
3)	Day 1 治験薬投与開始から 24 時間以内に, 血清 Na 濃度の 10 mEq/L を超える上昇を認めていない ^a
4)	Day 1 治験薬投与開始後に安全性に問題ないと治験責任又は分担医師が判断する

^a 各治験実施医療機関にて血清 Na 濃度の測定が困難な場合には血漿 Na 濃度を用いて判断する。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 9.4.1.2-1>

[Day 2 増量基準の設定根拠]

- 1) 第 II 相試験 (263-102-00001) における OPC-61815 の 8 mg 群, 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の結果より, 5 日間投与翌日における体重のベースラインからの変化量の平均値は, Day 2 (Day 1 投与開始後から Day 2 投与前まで) におけるベースラインからの 1 日尿量変化量が 500 mL を超える被験者と 500 mL 以下の被験者でそれぞれ-2.0 kg 及び-1.1 kg であった。このことから, Day 2 において 1 日尿量のベースラインからの増加が 500 mL 以下と少ない場合, 有効性の指標である体重減少量が小さいことが示唆された。一方, Day 2 における 1 日尿量のベースラインからの増加が 500 mL を超える被験者であっても, 前日と比較して体重が減少しておらず, かつ, うっ血性所見の改善を認めない場合がある。このような場合も体液貯留の改善が不十分と判断できることから, 基準に加えた。
- 2) 血清 Na 濃度の基準値上限が 147 mEq/L とされていることから設定した。
- 3) 低ナトリウム血症の治療において, 血清 Na 濃度の急激な上昇に伴う浸透圧性脱髄症候群のリスクが懸念されており, 血清 Na 濃度の上昇は 24 時間で 10 mEq/L 以下の範囲とするよう注意喚起されていることから設定した。
- 4) 安全性に配慮して設定した。

表 2.7.3.1.2-4 Day 3 増量基準 : 263-102-00004 試験

1)	十分な有効性が認められない <ul style="list-style-type: none"> Day 2 治験薬投与前と比較して体重が減少しておらず、かつ、うっ血性所見の改善を認めない
2)	Day 3 治験薬投与前の血清 Na 濃度が 147 mEq/L を超えない ^a
3)	Day 2 治験薬投与開始から 24 時間以内に、血清 Na 濃度の 10 mEq/L を超える上昇を認めていない ^a
4)	Day 2 治験薬投与開始後に安全性に問題ないと治験責任又は分担医師が判断する

^a 各治験実施医療機関にて血清 Na 濃度の測定が困難な場合には血漿 Na 濃度を用いて判断する。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 9.4.1.2-2>

[Day 3 増量基準の設定根拠]

- 1) 前日と比較して体重が減少しておらず、かつ、うっ血性所見の改善を認めない場合、体液貯留の改善が不十分と判断できることから基準に設定した。
- 2) ~4) Day 2 増量基準と同様。

2.7.3.1.3 対象患者

有効性評価に用いた 3 試験のすべての選択・除外基準を表 2.7.3.6-1 に示した。

いずれの試験でもバソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても体液貯留が認められる心不全患者（心性浮腫患者）を対象とした。過剰な体液貯留により、下肢浮腫、肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる 20 歳以上 85 歳以下の入院患者又は入院可能な患者を選択基準に設定した。第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では、対象患者のうち経口投与可能な患者を対象とし、第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では、経口摂取が困難又は不可能な患者を対象に設定した。また、第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では、フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬、ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬（類似薬含む）との併用（用量は問わない）又はループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用（用量は問わない）のいずれかの利尿薬治療（経口剤）を実施している患者を対象とし、第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では、ループ利尿薬（注射剤かつフロセミド静脈注射換算で 20 mg/日以上）を投与している患者を対象に設定した。

第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では、口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者及び急性心不全患者は除外したが、第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では、これらの患者の組入れは可能とした。

2.7.3.1.4 併用する利尿薬の規定

OPC-61815 の有効性については、既存の利尿薬治療法に OPC-61815 を上乘せして評価することから、導入期又はスクリーニング期から治療期の終了時検査までは、ループ利尿薬を併用していることとした。第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）でのループ利尿薬の用量は、ループ利尿薬のみ使用している場合はフロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上とした。ループ利尿薬を含む 2 剤以上の利尿薬を併用している場合は、ループ利尿薬の用量は問わないこととした。また、サイアザイド系利尿薬（類似薬含む）、抗アルドステロン薬又は

カリウム保持利尿薬の併用/非併用及び用量にも制限を設けなかった。併用する利尿薬は導入期から治療期の終了時検査まで用法・用量を固定し、併用する利尿薬による有効性への影響を除いた。第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) で併用が必須の利尿薬はループ利尿薬 (注射剤) のみとした。併用する利尿薬は治療期の終了時検査まで継続して使用することとしたが、その用法・用量は固定しなかった。

2.7.3.1.5 投与期間

第 II 相試験 (263-102-00001) 及び第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) は、3 日間の導入期と 5 日間の投与期間で構成した (資料番号 5.3.3.2-01, 16.1.1, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.1.1 参照)。投与期間は、トルバプタン国内第 II 相試験 (156-03-001) 及びトルバプタン国内第 III 相試験 (156-06-002) の結果を参考に設定した。これら 2 つの試験は、7 日間の投与期間で実施したが、体重変化量のトルバプタン 15 mg 群とプラセボ群の差は、トルバプタン国内第 II 相試験 (156-03-001) では Day 5 (投与 4 日後) 以降、トルバプタン国内第 III 相試験 (156-06-002) では Day 6 (投与 5 日後) 以降でほぼ一定となった。これらの結果から、体重変化量は 5 日間の投与期間で Day 6 に評価可能と判断した。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) は導入期を設けず、投与期間は最長で、第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) の投与期間と同じ 5 日間とした。うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ないと判断された場合、OPC-61815 の継続は不要と考えられるため、その時点で治験薬投与を終了することとした。また、治験薬投与期間中に経口摂取のみで体液管理が可能になった場合には、経口摂取が困難又は不可能な状態を脱しているものと考えられるため、その時点で治験薬投与を終了することとした。

2.7.3.1.6 水分摂取と塩分制限

第 II 相試験 (263-102-00001) 及び第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、水分摂取制限下で OPC-61815 による強い利尿作用が発現した場合、脱水などの副作用が発現する懸念があることから、飲水制限を設けず、自由飲水とした。第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) の対象患者は、飲水のみによる体液管理が不可能又は不十分になることが想定されるため、治験薬投与期間中は、治験薬投与開始前、投与開始後 4 時間及び 8 時間における、血圧・脈拍、体重、血清 Na 濃度、血清 K 濃度、尿量及び水分摂取量などの測定結果をもとに輸液量を確認/調整することとした。

第 II 相試験 (263-102-00001) 及び第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) での塩分制限については、塩分制限している被験者では食事の塩分量を変更しないこととした。第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では塩分制限は行わなかった。

2.7.3.1.7 有効性評価項目

有効性の主な評価項目を試験ごとに表 2.7.3.1.7-1 に示す。

第 II 相試験 (263-102-00001) の有効性評価は、副次的評価項目として体重、うっ血性所見 (下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、肺ラ音、III 音、心胸郭比)、NYHA 心機能分類を評価した。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) の主要評価項目は体重のベースラインからの変化量と

し、副次的評価項目としてうっ血性所見（下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、肺うっ血、肺ラ音、III音、心胸郭比）、NYHA心機能分類を評価した。

第III相非盲検試験（263-102-00004）では、有効性評価項目として、体重、うっ血性所見〔下肢浮腫、頸静脈怒張、肝腫大、呼吸困難（呼吸数、夜間発作性呼吸困難、起座呼吸、患者による呼吸困難の評価）、肺うっ血、肺ラ音、III音、心胸郭比〕、NYHA心機能分類を評価した。

表 2.7.3.1.7-1 有効性の評価項目

評価項目	263-102-00001 試験	263-102-00003 試験	263-102-00004 試験
体重の変化量	○	◎	○
うっ血性所見			
下肢浮腫	○	○	○
頸静脈怒張	○	○	○
肝腫大	○	○	○
呼吸困難			
呼吸数	-	-	○
夜間発作性呼吸困難	-	-	○
起座呼吸	-	-	○
患者による呼吸困難の評価	-	-	○
肺うっ血	○	○	○
肺ラ音	○	○	○
III音	○	○	○
心胸郭比	○	○	○
NYHA心機能分類	○	○	○

◎ 主要評価項目

○ 第II相試験（263-102-00001）及び第III相非劣性検証試験（263-102-00003）は副次的評価項目、第III相非盲検試験（263-102-00004）は有効性評価項目

2.7.3.1.7.1 主要評価項目

(1) 最終投与時の体重のベースラインからの変化量

第III相非劣性検証試験（263-102-00003）では、最終投与時（治験薬最終投与翌日）の体重のベースラインからの変化量を主要評価項目とした。うっ血性心不全における体液貯留部位は様々であることから、利尿作用による全身的な体液貯留状態を客観的に反映する指標として、体重（変化量）が最も適しているものと考えた。体重は、起床後少なくとも1回は排尿させ、排便による影響や着衣による変動を最小限にして、適切に校正された体重計を用いて朝食前に測定した。

第II相試験（263-102-00001）及び第III相非盲検試験（263-102-00004）では、体重のベースラインからの変化量を副次的評価項目及び有効性評価項目として評価した。

2.7.3.1.7.2 副次的評価項目

第II相試験（263-102-00001）及び第III相非劣性検証試験（263-102-00003）の副次的評価項目、第III相非盲検試験（263-102-00004）の有効性評価項目を記載した。

(1) うっ血性所見

(a) 下肢浮腫

下肢浮腫は、第 II 相試験（263-102-00001）及び第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では座位、第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では座位又は臥位にて脛骨縁又は足背部で確認することを原則とし、表 2.7.3.1.7-2 の判定基準に従い浮腫の程度を評価した。下肢浮腫の改善度は表 2.7.3.1.7-3 の基準で判定した。

表 2.7.3.1.7-2 下肢浮腫の程度の判定基準

	程度	判定基準
0	なし	圧痕が全く認められないもの
1	軽度	圧痕がかすかに認められるもの
2	中等度	圧痕が認められるもの
3	高度	一見して浮腫と認められるもの

表 2.7.3.1.7-3 下肢浮腫及び肺うっ血の改善度

	改善度	判定基準
1	著明改善	症状の消失又は 2 段階以上の改善
2	改善	1 段階の改善（症状消失の場合は著明改善と判定する）
3	不変	症状の程度に変化なし，治験期間を通して症状なし
4	悪化	1 段階以上の悪化

(b) 頸静脈怒張

頸静脈怒張の有無を判定し、ありの場合は半座位にて胸骨角から内頸静脈の拍動の最高点までの高さ（cm）を測定した。

(c) 肝腫大

肝触知の有無を判定し、触知した場合はその幅 [右乳線上で肋骨弓からの長さ（cm）] を測定した。

(d) 呼吸困難

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では、急性期の呼吸困難を有するうっ血性心不全患者が対象に多く含まれることが想定されたため、有効性評価項目として呼吸困難（呼吸数、夜間発作性呼吸困難、起座呼吸、患者による呼吸困難の評価）を評価した。

i) 呼吸数

座位又は臥位で 1 分間呼吸数を測定した。なお、呼吸数の測定体位は治験期間中変更しないこととした。

ii) 夜間発作性呼吸困難, 起座呼吸

問診にて夜間発作性呼吸困難（入眠後に息苦しく眠れない状態が発生したか否か）及び起座呼吸の有無を評価した。

iii) 患者による呼吸困難の評価

スクリーニング期に患者による呼吸困難の症状の有無を調査した。Day 1以降は、以下の7段階のリッカート尺度を用いて、患者によるスクリーニング期と比較した呼吸困難の評価を収集した。なお、スクリーニング期に呼吸困難の症状がない場合、Day 1以降の検査では「著明な悪化」「中等度の悪化」「軽度の悪化」「不変」のいずれかを選択した。

- 著明な悪化
- 中等度の悪化
- 軽度の悪化
- 不変
- 軽度の改善
- 中等度の改善
- 著明な改善

(e) 肺うっ血

胸部 X 線検査で、表 2.7.3.1.7-4 の判定基準に従い、肺うっ血の程度を判定した。肺うっ血の改善度は表 2.7.3.1.7-3 の基準で判定した。

表 2.7.3.1.7-4 肺うっ血の程度の判定基準

	程度	判定基準
0	なし	うっ血なし
1	軽度	肺静脈うっ血
2	中等度	間質性肺水腫
3	高度	肺胞性肺水腫

Forrester JS, et.al.¹より改変

(f) 肺ラ音, III 音

聴診にて、肺ラ音と III 音の有無を評価した。

(g) 心胸郭比

胸部 X 線検査で心胸郭比を測定した。

(2) NYHA 心機能分類

心不全の重症度を自覚症状から調査する指標である NYHA 心機能分類²を評価した（表

2.7.3.1.7-5)。

表 2.7.3.1.7-5 NYHA 心機能分類

機能分類 (functional capacity)	
クラス I	心疾患はあるが身体活動に制限はない。日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
クラス II	軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生ずる。
クラス III	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労、動悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生ずる。
クラス IV	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

2.7.3.1.7.3 有効性解析対象

(1) 第 II 相試験 (263-102-00001)

治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の体重データが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団と定義し、有効性の解析対象とした。

(2) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の体重データが得られた被験者の集団を FAS と定義し、FAS を有効性の解析対象とした。

(3) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の有効性データが得られた被験者の集団を有効性解析対象集団と定義し、有効性の解析対象とした。

2.7.3.1.7.4 解析方法

有効性評価項目のベースライン及び最終投与時の取り扱いを表 2.7.3.1.7-6 に示した。

各項目のベースラインは、基本的に治験薬投与開始前の直近の値とした。最終投与時は治験薬最終投与翌日とした。治験薬最終投与翌日の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

表 2.7.3.1.7-6 有効性評価項目のベースライン及び最終投与時の取り扱い

	ベースライン		最終投与時
	263-102-00001, 263-102-00003	263-102-00004	
体重	Day 1 (治験薬投与前)	Day 1 (治験薬投与前) [Day 1 当日の治験薬投与前にスクリーニング検査として測定し、Day 1 (治験薬投与前) としては測定しなかった場合はスクリーニング検査の値]	治験薬最終投与翌日
下肢浮腫, 頸静脈怒張, 肝腫大, 肺ラ音, III 音	導入期 (最後の測定)	スクリーニング	治験薬最終投与翌日
呼吸数, 夜間発作性呼吸困難, 起座呼吸, 患者による呼吸困難の評価	-	スクリーニング	治験薬最終投与翌日
肺うっ血, 心胸郭比	導入期	スクリーニング	治験薬最終投与翌日
NYHA 心機能分類	導入期	スクリーニング	治験薬最終投与翌日

導入期: Day -3~-1, スクリーニング: Day -1~Day 1 (治験薬投与前)

(1) 体重

第 II 相試験 (263-102-00001) では、投与群ごとに最終投与時の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、主たる解析として、最終投与時のベースラインからの変化量について、投与群を固定効果、体重のベースライン値を共変量とした共分散分析モデルを用いた。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群との差の両側 95%信頼区間を求め、信頼区間の上限が非劣性マージン 0.48 を上回らないとき、トルバプタン 15 mg に対する OPC-61815 16 mg の非劣性が証明されることとした。

トルバプタン心性浮腫の臨床開発において、プラセボ対照でトルバプタン 15 mg 群を設定した試験は、トルバプタン国内第 II 相試験 (156-03-001) 及びトルバプタン国内第 III 相試験 (156-06-002) の 2 試験である。これら 2 試験での Day 6 (投与 5 日後) (LOCF) の体重変化量 (kg) について投与前の体重 (kg) を共変量とした共分散分析を行ったところ、トルバプタン 15 mg 群とプラセボ群との差 (群間差) の最小二乗平均はそれぞれ、-0.99 (95%信頼区間:-1.57~-0.42) 及び-0.96 (95%信頼区間:-1.37~-0.55) であった。これらの信頼区間上限を参考に、95%の確率で確実に期待できるトルバプタン 15 mg 群とプラセボ群との体重減少量の差の最小値 (体重変化量としては最大値) は 0.42~0.55 の範囲にあると考え、トルバプタン国内第 III 相試験 (156-06-002) におけるトルバプタン 15 mg 群とプラセボ群の群間差 0.96 の半分に相当する 0.48 を非劣性マージンとした。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、最終投与時の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量及び両側 95%信頼区間を求めた。

(2) 下肢浮腫, 肺うっ血

ベースライン時に所見があり, 治験薬投与後に著明改善又は改善と判定された被験者の割合を改善率, 所見がなしとなった被験者の割合を消失率と定義した。

第 II 相試験 (263-102-00001) では, 投与群ごとに最終投与時の改善率及び消失率を求めた。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では, 最終投与時の改善率及び消失率について, OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群との差及び両側 95%信頼区間を求めた。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では, 最終投与時の改善率, 消失率及び両側 95%信頼区間を求めた。

(3) 頸静脈怒張, 肝腫大, 心胸郭比

第 II 相試験 (263-102-00001) では, 投与群ごとに最終投与時の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量を求めた。頸静脈怒張については, ベースライン時に測定値がある被験者を対象として算出した。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では, 最終投与時のベースラインからの変化量について, 投与群を固定効果, ベースライン値を共変量とした共分散分析を行い, OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群との差の最小二乗平均値及び両側 95%信頼区間を求めた。頸静脈怒張及び肝腫大については, 全被験者及びベースライン時に測定値がある被験者を対象として算出した。本項では, ベースライン時に測定値がある被験者を対象として算出した値を記載した。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では, 最終投与時の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量及び両側 95%信頼区間を求めた。頸静脈怒張及び肝腫大については, 全被験者及びベースライン時に測定値がある被験者を対象として算出した。本項では, ベースライン時に測定値がある被験者を対象として算出した値を記載した。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) 及び第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では, 各時点の頸静脈怒張, 肝腫大の所見がない場合は, 0 cm として扱い, ベースラインからの変化量を算出した。

(4) 呼吸困難

(a) 呼吸数

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) で, 最終投与時の実測値及びベースラインからの変化量の記述統計量及び両側 95%信頼区間を求めた。

(b) 夜間発作性呼吸困難, 起座呼吸

ベースライン時に症状があり, 治験薬投与後に症状がなしになった被験者の割合を消失率と定義した。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) で, 最終投与時の消失率及び両側 95%信頼区間を求めた。

(c) 患者による呼吸困難の評価

ベースライン時に症状があり、治験薬投与後に軽度の改善、中等度の改善及び著明な改善のいずれかとなった被験者の割合を改善率と定義した。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) で、最終投与時の改善率及び両側 95%信頼区間を求めた。

(5) 肺ラ音, III 音

ベースライン時に所見があり、治験薬投与後に所見がなしになった被験者の割合を消失率と定義した。

第 II 相試験 (263-102-00001) では、投与群ごとに最終投与時の消失率を求めた。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、最終投与時の消失率について、OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群との差及び両側 95%信頼区間を求めた。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、最終投与時の消失率及び両側 95%信頼区間を求めた。

(6) NYHA 心機能分類

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者のうち、最終投与時にベースラインから 1 段階以上改善した被験者の割合を改善率と定義した。

第 II 相試験 (263-102-00001) では、NYHA 心機能分類の推移について、投与群ごとにベースライン時から最終投与時のシフトテーブルを作成した。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、最終投与時の改善率について、OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群との差及び両側 95%信頼区間を求めた。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、最終投与時の改善率及び両側 95%信頼区間を求めた。

2.7.3.1.7.5 部分集団の検討

第 II 相試験 (263-102-00001) では、サブグループ解析を行うには被験者数が少ないこと、第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、対照薬群を設けていないことから、有効性の検証試験である第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) の結果を用いて、主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量のサブグループ解析を行った。サブグループ解析は表 2.7.3.1.7-7 の項目別に行った。

表 2.7.3.1.7-7 層別項目

項目	水準
性別	男性 女性
年齢	65 歳未満 65 歳以上
NYHA 心機能分類	クラス I クラス II クラス III 及びクラス IV
虚血性心疾患	あり なし
心不全病型	右心不全 (Right Heart Failure) 左心不全 (Left Heart Failure) 両心不全 (Bi-ventricular Failure)
ループ利尿薬	ループ利尿薬単独 ループ利尿薬 + 他の利尿薬
ループ利尿薬用量 (フロセミド相当量)	80 mg/日未満 80 mg/日以上
利尿薬カテゴリー ※ループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬, 抗アルドステロン薬以外の利尿薬の併用の有無は問わない	ループ利尿薬のみ ループ利尿薬 + サイアザイド系利尿薬 ループ利尿薬 + 抗アルドステロン薬 ループ利尿薬 + サイアザイド系利尿薬 + 抗アルドステロン薬
サイアザイド系利尿薬	なし あり
抗アルドステロン薬	なし あり
1 日尿量 (ベースライン)	1500 mL 未満 1500 mL 以上
クレアチニン (ベースライン)	2 mg/dL 未満 2 mg/dL 以上
血漿中 AVP 濃度 (ベースライン)	3.1 pg/mL 以下 3.1 pg/mL 超
アルブミン (ベースライン)	3 g/dL 未満 3 g/dL 以上

AVP: arginine vasopressin

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 第 II 相試験 (263-102-00001)

【目的】心性浮腫患者を対象として, OPC-61815 2, 4, 8, 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間投与し, トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与の用量を探索する。また, トルバプタン 15 mg を対照として OPC-61815 の有効性, 薬物動態及び薬力学的作用, 安全性を検討する。

【デザイン】多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照, ダブルダミー, 並行群間比較試験

【方法】心性浮腫患者に OPC-61815 2, 4, 8, 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。

【有効性の結果】 治験薬を1回以上投与され治験薬投与後の体重データが得られた60例（OPC-61815 2 mg 群13例，4 mg 群12例，8 mg 群12例，16 mg 群11例，トルバプタン 15 mg 群12例）が有効性解析対象となった。主要評価項目であるDay 1のトルバプタン曝露量（治療期Day 1の C_{max} ， AUC_{24h} ）は，OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時がトルバプタン 15 mg 単回経口投与時と最も近く，同程度であった（2.7.2.2.4.1 参照）。最終投与時の体重のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は OPC-61815 2 mg 群で -0.6 ± 0.6 kg，4 mg 群で -1.1 ± 0.8 kg，8 mg 群で -1.5 ± 1.1 kg，16 mg 群で -2.1 ± 1.8 kg，トルバプタン 15 mg 群で -1.7 ± 1.2 kg であり，いずれの群でもベースラインと比較して減少した。OPC-61815 群で最終投与時の体重のベースラインからの変化量は用量依存的に増加した（表 2.7.3.6-3）。観察日ごとの体重のベースラインからの変化量（平均値）は，Day 2（投与1日後）で OPC-61815 16 mg 群 -1.0 kg，トルバプタン 15 mg 群 -0.7 kg であり，いずれの群でも Day 2（投与1日後）から体重の減少が認められた（図 2.7.3.6-1）。ベースライン時に下肢浮腫が認められた被験者での最終投与時の下肢浮腫の改善率は，OPC-61815 2 mg 群で80.0%（8/10例），4 mg 群で62.5%（5/8例），8 mg 群で83.3%（10/12例），16 mg 群で88.9%（8/9例），トルバプタン 15 mg 群44.4%（4/9例）であった。ベースライン時に測定値がある被験者での最終投与時の頸静脈怒張のベースラインからの変化量（平均値±標準偏差）は，OPC-61815 2 mg 群 -0.80 ± 1.15 cm，4 mg 群 -1.66 ± 3.05 cm，8 mg 群 -2.10 ± 3.05 cm，16 mg 群 -1.10 ± 1.19 cm，トルバプタン 15 mg 群 -2.50 ± 2.24 cm であった。最終投与時のNYHA心機能分類がベースラインより改善した被験者は，OPC-61815 2 mg 群で13例中4例，4 mg 群で12例中2例，8 mg 群で12例中4例，16 mg 群で11例中7例，トルバプタン 15 mg 群で12例中5例であった。OPC-61815 群及びトルバプタン群でもNYHA心機能分類が悪化した被験者は認められなかった。

【参照先】 2.7.6.2.5

2.7.3.2.2 第III相非劣性検証試験（263-102-00003）

【目的】 心性浮腫患者を対象に，OPC-61815 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を1日1回5日間投与後の体重変化量を主要評価項目として，OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証する。また，OPC-61815 16 mg のその他の有効性，安全性，薬力学的作用及び薬物動態をトルバプタン 15 mg と比較検討する。

【デザイン】 多施設共同，無作為化，二重盲検，実薬対照，ダブルダミー，並行群間，非劣性検証試験

【方法】 心性浮腫患者に OPC-61815 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を1日1回5日間投与した。

【有効性の結果】 治験薬を1回以上投与され治験薬投与後の体重データが得られた294例（OPC-61815 16 mg 群149例，トルバプタン 15 mg 群145例）が有効性解析対象となった。主要評価項目及び副次的評価項目の結果は 2.7.3.3.2 に記載した。

【参照先】 2.7.6.4.1

2.7.3.2.3 第III相非盲検試験（263-102-00004）

【目的】 経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象に，OPC-61815 8 mg 又は 16 mg を1日1回最長5日間静脈内投与したときの忍容性を確認する。

【デザイン】 多施設共同，非盲検，非対照試験

【方法】 経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に，Day 1 で OPC-61815 8 mg を投与し，Day 2 で（該当する場合は Day 3 にも）増量判定を行い，増量基準を満たす場合は 16 mg に増量し，満たさない場合は 8 mg を継続投与した。16 mg 投与後に利尿作用に基づく有害事象が新たに発現又は悪化し，減量が必要と判断された場合は，用量を 8 mg へ減量した。投与期間は最大 5 日間とし，「うっ血性所見がすべて消失し，体液貯留のさらなる改善が必要ない」又は「経口摂取のみで体液管理が可能」と判断された場合には，投与期間が 5 日未満でも投与を終了した。

【有効性の結果】 治験薬を 1 回以上投与され治験薬投与後の有効性データが得られた 45 例が有効性解析対象となった。有効性評価項目の結果は 2.7.3.3.2 に記載した。

【参照先】 2.7.6.4.2

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，OPC-61815 の心性浮腫患者での有効性を検証した第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）及び経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者での有効性を評価した第 III 相非盲検試験（263-102-00004）の成績を記載した。

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び中止理由を表 2.7.3.3.1-1 及び表 2.7.3.3.1-2 に示した。

第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）では 294 例が無作為化され，294 例（100.0%）に治験薬が投与された。このうち 270 例（91.8%）が治験を完了し，24 例（8.2%）が治験薬の投与を中止した。最も割合の高かった治験薬投与中止理由は「有害事象」（11 例，3.7%）であった。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）では 45 例に治験薬が投与された。このうち 41 例（91.1%）が治験を完了し [早期完了例 34 例（75.6%）]，4 例（8.9%）が治験薬の投与を中止した。早期完了例 34 例の早期完了理由は，「経口摂取のみで体液管理が可能となった」が 30 例（88.2%），「うっ血性所見がすべて消失し，体液貯留のさらなる改善が必要ない」が 4 例（11.8%）であった。最も割合の高かった治験薬投与中止理由は「治験責任又は分担医師の判断」（2 例，4.4%）であった。

表 2.7.3.3.1-1 被験者の内訳及び中止理由：263-102-00003 試験

Subjects	OPC-61815 16 mg N (%) ^a	Tolvaptan 15 mg N (%) ^a	Total N (%) ^a
Randomized	149	145	294
IMP administered	149 (100.0)	145 (100.0)	294 (100.0)
Completed	135 (90.6)	135 (93.1)	270 (91.8)
Discontinued	14 (9.4)	10 (6.9)	24 (8.2)
Adverse event	8 (5.4)	3 (2.1)	11 (3.7)
- AST/ALT was increased to 3 times ULN or higher	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
- Serum or plasma sodium increased by 12 mEq/L or more within 24 hours after start of IMP administration	3 (2.0)	1 (0.7)	4 (1.4)
- Serum or plasma sodium increased to 155 mEq/L or higher	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.3)
- Other	3 (2.0)	2 (1.4)	5 (1.7)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (1.4)	2 (0.7)
Protocol deviation	4 (2.7)	2 (1.4)	6 (2.0)
Physician decision	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (1.7)

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, IMP: investigational medicinal product, ULN: upper limits of normal.

^a Percentages are based on the number of randomized subjects.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 10.1-1>

表 2.7.3.3.1-2 被験者の内訳及び中止理由：263-102-00004 試験

Subjects	Total N (%) ^a
Screened	54
IMP administered	45
Completed	41 (91.1)
Early completed	34 (75.6)
All congestive findings resolved, and no further improvement of volume overload required	4 (11.8)
Subject became capable of fluid management by oral intake alone	30 (88.2)
Discontinued	4 (8.9)
Adverse event	1 (2.2)
Physician decision	2 (4.4)
Other (not related to medical events)	1 (2.2)

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, IMP: investigational medicinal product, ULN: upper limits of normal.

^a Percentages are based on the total number of subjects administered IMP. Percentages provided for reasons for early completion are based on the number of early completion subjects.

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 10.1-1>

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.6-4 に示した。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) に組入れられた被験者の男性の割合は 71.4% で女性より多かった。平均年齢は 74.7 歳，平均体重は 62.1 kg であった。第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) に組入れられた被験者の男女比率は同程度 (51.1% vs 48.9%) であった。平均年齢は 73.7 歳，平均体重は 64.5 kg であった。第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) と第 III 相非盲検試験

(263-102-00004) で、平均年齢及び平均体重に大きな差はなかったが、男女比率に差があった。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、ベースライン時の NYHA 心機能分類はクラス II (66.7%) が最も多く、次いでクラス III (20.4%) であったのに対し、第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) ではクラス IV (64.4%, 29/45 例) が最も多く、次いでクラス III (26.7%, 12/45 例) であった。第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) に比べて第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では心不全状態がより進行した被験者が多かった。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) で、ベースライン時の下肢浮腫の程度は、なし 20.7%, 軽度 61.6%, 中等度 12.9%, 高度 4.8% であった。頸静脈怒張の測定値がある被験者は 37.8% で、測定値 (平均値 ± 標準偏差) は 4.2 ± 3.3 cm であった。肝腫大の測定値がある被験者は 7.5% で、測定値 (平均値 ± 標準偏差) は 1.8 ± 0.8 cm であった。肺うっ血の程度は、なし 17.0%, 軽度 66.3%, 中等度 16.3%, 高度 0.3% であった。肺ラ音が認められた被験者は 18.4%, III 音が認められた被験者は 28.2% であった。心胸郭比の測定値 (平均値 ± 標準偏差) は $59.1 \pm 7.5\%$ であった。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) で、ベースライン時の下肢浮腫の程度は、なし 15.6% (7/45 例), 軽度 44.4% (20/45 例), 中等度 26.7% (12/45 例), 高度 13.3% (6/45 例) であった。頸静脈怒張の測定値がある被験者は 42.2% (19/45 例) で、測定値 (平均値 ± 標準偏差) は 5.3 ± 2.5 cm であった。肝腫大の測定値がある被験者は 8.9% (4/45 例) で、測定値 (平均値 ± 標準偏差) は 2.6 ± 1.1 cm であった。肺うっ血の程度は、なし 2.2% (1/45 例), 軽度 17.8% (8/45 例), 中等度 51.1% (23/45 例), 高度 28.9% (13/45 例) であった。肺ラ音が認められた被験者は 80.0% (36/45 例), III 音が認められた被験者は 40.0% (18/45 例) であった。心胸郭比の測定値 (平均値 ± 標準偏差) は $62.7 \pm 6.5\%$ であった。第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) に比べて、下肢浮腫及び肺うっ血の程度は中等度及び高度の割合が高く、肺ラ音, III 音が認められた被験者の割合も高かった。頸静脈怒張, 肝腫大及び心胸郭比の測定値は第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) に比べて大きかった。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、導入期から投与終了 (中止) 時検査までの間、用法・用量を変更しないとした併用制限薬について、治験薬投与開始日の集計を行った。併用利尿薬については、ループ利尿薬のみが 36.4%, ループ利尿薬とそれ以外の利尿薬との併用ありが 63.6% であった。併用した利尿薬の種類は、ループ利尿薬と抗アルドステロン薬の 2 剤を併用していた被験者が 53.1% と最も多かった。ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬の 2 剤を併用していた被験者は 7.8%, ループ利尿薬, サイアザイド系利尿薬及び抗アルドステロン薬の 3 剤を併用していた被験者は 2.0% であった。同様に、併用した心不全治療薬では、ジギタリス製剤は 4.4%, ACE 阻害薬は 27.6%, β 遮断薬は 73.5%, アンジオテンシン受容体拮抗薬は 38.8% であった。第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、併用制限薬を設けなかったため集計は行わなかった。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、経口摂取が困難又は不可能な患者を対象としたため、経口摂取が困難又は不可能と判断された理由の集計を行った。経口摂取が困難又は不可能と判断された理由は、NPPV 療法実施中が 57.8% (26/45 例), 誤嚥のリスク (心不全徴候に伴うもの) が 31.1% (14/45 例), 嚥下機能の低下 (心不全徴候や治療に伴わないもの) が 2.2% (1/45 例), その他が 13.3% (6/45 例) であった。また、第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では呼吸困難を評価した (2.7.3.1.7.2(1)(d)参照)。ベースライン時の呼吸数 (平均値 ± 標準偏差) は 21.2 ± 5.0 回

/分、ベースライン時に夜間発作性呼吸困難が認められた被験者は 64.4% (29/45 例)、起座呼吸が認められた被験者は 73.3% (33/45 例)、患者による呼吸困難の評価で呼吸困難が認められた被験者は 80.0% (36/45 例) であった。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) の投与群間の人口統計学的特性及び他の基準値の特性に大きな違いは認められなかった。

2.7.3.3.1.3 治験薬の投与状況

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) での治験薬の平均投与期間は、OPC-61815 16 mg 群で 4.8 日、トルバプタン 15 mg 群で 4.8 日であり、いずれの群もほとんどの被験者が 5 日間投与された (表 2.7.6.4.1-27 参照)。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) では、被験者の約 70% は治験薬の投与期間が 3 日未満であった。2 日間投与した被験者が 40.0% (18/45 例) で最も多く、次いで 1 日間で 28.9% (13/45 例)、5 日間で 15.6% (7/45 例)、3 日間で 13.3% (6/45 例)、4 日間で 2.2% (1/45 例) であった (表 2.7.6.4.2-23 参照)。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の検討

2.7.3.3.2.1 体重

(1) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (主要評価項目) を表 2.7.3.3.2-1 に示した。

最終投与時の体重のベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は、OPC-61815 16 mg 群 -1.67 kg (-1.93, -1.41)、トルバプタン 15 mg 群 -1.36 kg (-1.62, -1.10) であり、いずれの群でも体重は減少した。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は -0.31 kg (-0.68, 0.06) であった。95%信頼区間の上限が 0.48 以下であることから、OPC-61815 のトルバプタンに対する非劣性が検証された。

表 2.7.3.3.2-1 最終投与時の体重 (kg) のベースラインからの変化量 (ANCOVA, FAS) : 263-102-00003 試験

Treatment Group	n	LS Mean ^a	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	149	-1.67	-1.93	-1.41	-0.31	-0.68	0.06
Tolvaptan 15 mg	144	-1.36	-1.62	-1.10	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, LS mean: least squares mean.

^a 最終投与時の体重のベースライン [Day 1 (治験薬投与前)] からの変化量は、投与群を固定効果、ベースラインを共変量とした共分散分析モデルから算出した。

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.1.1.1-1>

体重のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3.2-1 に示した。

体重はいずれの群でも治療期を通して経時的に減少した。ベースラインからの変化量の推移は

群間で同様であった。1日当たりの体重減少量が最も大きかったのは Day 2（投与1日後）であった。OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群のベースラインからの変化量は、Day 2（投与1日後）で-0.97 kg（平均値，以下同様）及び-0.82 kg，Day 3～Day 5（投与2～4日後）で-1.27～-1.53 kg 及び-0.99～-1.23 kg，Day 6（投与5日後）で-1.63 kg 及び-1.28 kg であった（表 2.7.6.4.1-6 参照）。

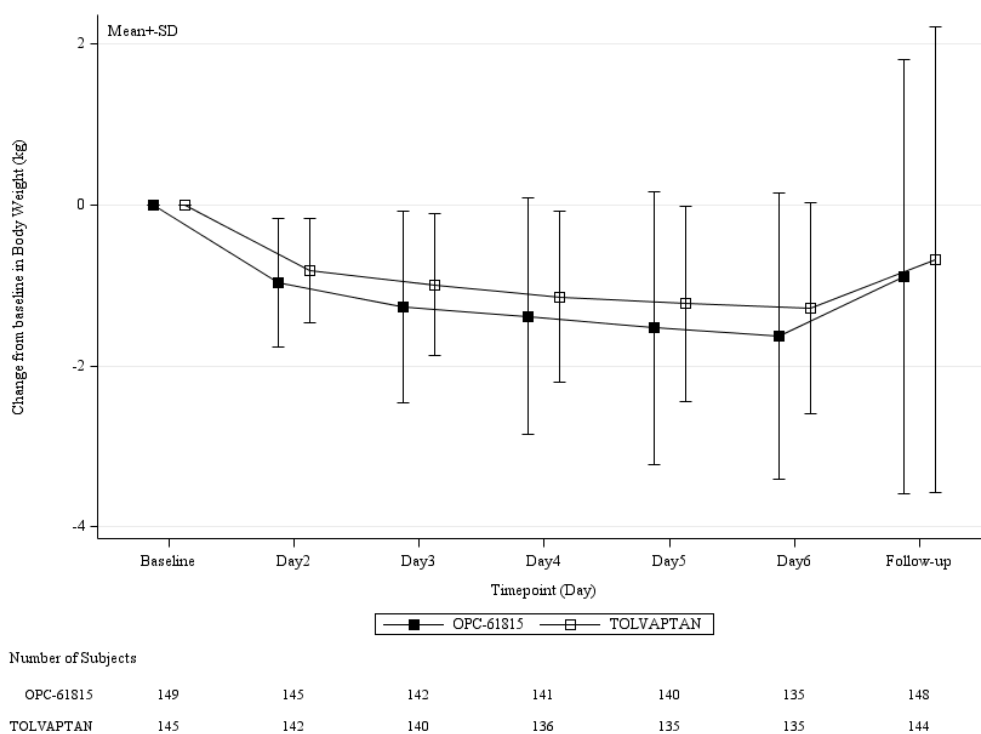


図 2.7.3.3.2-1 体重 (kg) のベースラインからの変化量の推移 (FAS) : 263-102-00003 試験

SD: standard deviation.

ベースライン : Day1 (治験薬投与前) の値。Day 2～6 : 投与 1～5 日後の値。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Figure 11.4.1.1.1-1>

【対照薬 (トルバプタン) の有効性】

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) でトルバプタン 15 mg を 5 日間投与したときの体重のベースラインからの変化量 (平均値 ± 標準偏差) は、Day 6 (投与 5 日後) で -1.28 ± 1.32 kg, 最終投与時で -1.32 ± 1.36 kg であった。体重のベースラインからの変化量についてトルバプタンのプラセボに対する優越性が検証されたトルバプタン国内第 III 相試験 (156-06-002)³で、トルバプタン 15 mg を 7 日間投与したときの体重のベースラインからの変化量は、Day 6 (投与 5 日後) で -1.45 ± 1.36 kg, 最終投与時で -1.54 ± 1.61 kg であった。第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) でトルバプタン国内第 III 相試験 (156-06-002) と同程度の変化量が認められたことから、トルバプタンは対照薬として十分な有効性を示したと判断した。

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

最終投与時の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-2 に示した。

最終投与時の体重のベースラインからの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は-3.01 kg (-3.79, -2.23) であった。OPC-61815 の最長 5 日間の投与後、最終投与時の体重はベースラインと比較して減少した。

表 2.7.3.3.2-2 最終投与時の体重 (kg) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	Time Point ^a	n ^b	Mean	SD	Change from Baseline			
					n ^c	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects	Baseline	44	64.12	18.14	-	-	-	-
Treated with OPC-61815	Day after final IMP administration	45	60.66	17.28	44	-3.01	-3.79	-2.23

CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, SD: standard deviation.

^a Baseline is defined as Day 1 before IMP administration.

^b n = total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

^c n = total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

Day 1 当日の治験薬投与前にスクリーニング検査として測定し、Day 1 (治験薬投与前) としては測定しなかった場合はスクリーニング検査の値をベースラインとした。

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.1-1 >

2.7.3.3.2.2 うっ血性所見

(1) 下肢浮腫

(a) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

最終投与時の下肢浮腫の改善率及び消失率を表 2.7.3.3.2-3 及び表 2.7.3.3.2-4 に示した。

最終投与時の下肢浮腫の改善率は OPC-61815 16 mg 群 68.9%, トルバプタン 15 mg 群 75.7% であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は-6.8% (-18.4, 5.1) であり、最終投与時の下肢浮腫の改善率は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

最終投与時の下肢浮腫の消失率は OPC-61815 16 mg 群 59.8%, トルバプタン 15 mg 群 58.6% であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は 1.3% (-11.5, 14.0) であり、最終投与時の下肢浮腫の消失率は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3.2-3 最終投与時の下肢浮腫の改善率（FAS）：263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Improved		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	122	84	(68.9)	-6.8	-18.4	5.1
Tolvaptan 15 mg	111	84	(75.7)	-	-	-

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.1-1>

表 2.7.3.3.2-4 最終投与時の下肢浮腫の消失率（FAS）：263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Disappeared		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	122	73	(59.8)	1.3	-11.5	14.0
Tolvaptan 15 mg	111	65	(58.6)	-	-	-

CI: confidence interval.

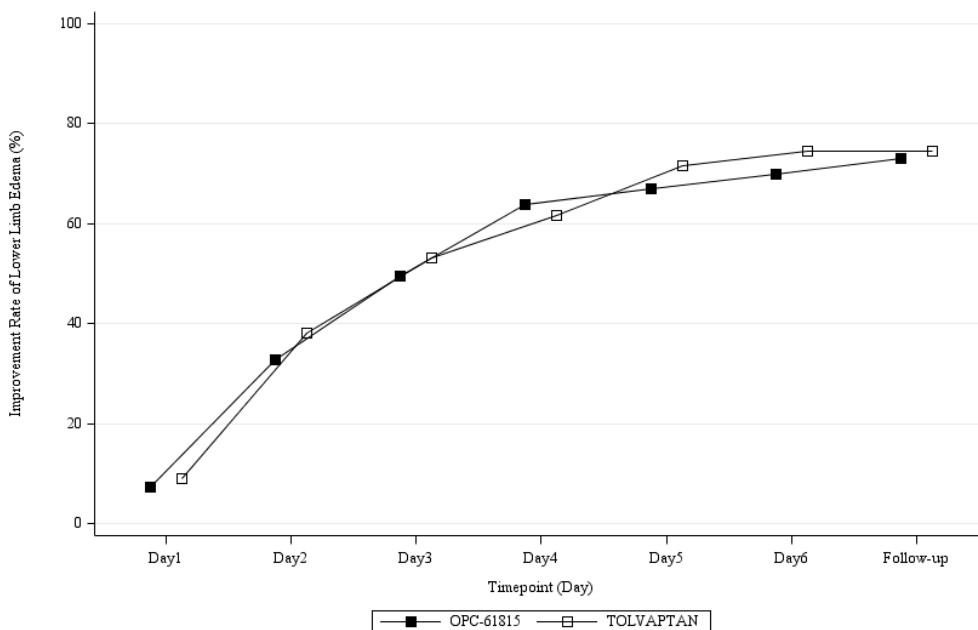
^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01：Table 11.4.1.2.1.1-3>

下肢浮腫の改善率の推移を [図 2.7.3.3.2-2](#) に示した。

下肢浮腫の改善率はいずれの群でも治療期を通して経時的に高くなり、改善率の推移は群間で同様であった。OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の Day 6 の改善率は 70.0%及び 74.5%であった（[表 2.7.6.4.1-8](#) 参照）。



Number of Subjects		Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Follow-up
OPC-61815		122	119	117	116	115	110	122
TOLVAPTAN		111	110	109	107	106	106	110

図 2.7.3.3.2-2 下肢浮腫の改善率の推移 (FAS) : 263-102-00003 試験

Number of Subjects : ベースライン時に下肢浮腫が認められた被験者数

ベースライン : 導入期 (最後の測定) の値。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Figure 11.4.1.2.1.1-1>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

最終投与時の下肢浮腫の改善率及び消失率を表 2.7.3.3.2-5 及び表 2.7.3.3.2-6 に示した。

最終投与時の下肢浮腫の改善率 (95%信頼区間) 及び消失率 (95%信頼区間) は 73.7% (56.9, 86.6) 及び 50.0% (33.4, 66.6) であった。

表 2.7.3.3.2-5 最終投与時の下肢浮腫の改善率 (有効性解析対象集団) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	38	28	(73.7)	56.9	86.6

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は, 治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.1-1>

表 2.7.3.3.2-6 最終投与時の下肢浮腫の消失率（有効性解析対象集団）：
263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	38	19	(50.0)	33.4	66.6

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.1-2>

(2) 頸静脈怒張

(a) 第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）

ベースライン時に測定値がある被験者での最終投与時の頸静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-7 に示した。

ベースライン時に頸静脈怒張の測定値がある被験者は OPC-61815 16 mg 群 52 例、トルバプタン 15 mg 群 59 例であった。最終投与時の頸静脈怒張のベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は、OPC-61815 16 mg 群 -2.89 cm (-3.45, -2.33)、トルバプタン 15 mg 群 -3.15 cm (-3.68, -2.62) であり、いずれの群でも頸静脈怒張は減少した。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は 0.26 cm (-0.52, 1.03) であり、最終投与時の頸静脈怒張のベースラインからの変化量は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3.2-7 最終投与時の頸静脈怒張 (cm) のベースラインからの変化量
(ANCOVA, FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者)：
263-102-00003 試験

Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	52	-2.89	-3.45	-2.33	0.26	-0.52	1.03
Tolvaptan 15 mg	59	-3.15	-3.68	-2.62	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, LS mean: least squares mean.

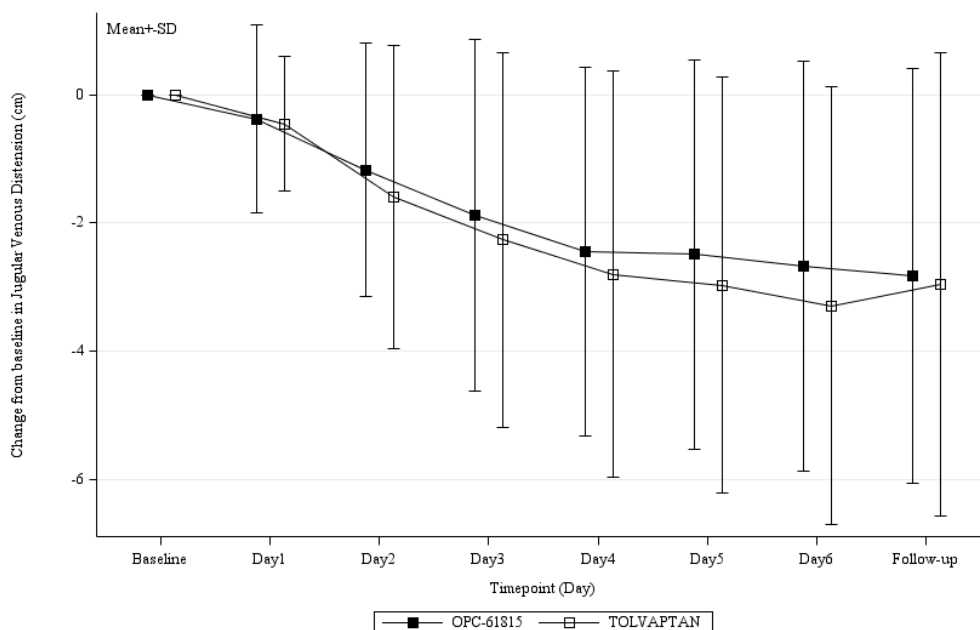
Analysis of covariance using baseline value as covariate.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.1.2.1.2-1>

ベースライン時に測定値がある被験者での頸静脈怒張のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.3.3.2-3 に示した。

頸静脈怒張はいずれの群でも治療期を通して経時的に減少し、ベースラインからの変化量の推移は群間で同様であった。OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の Day 6 のベースラインからの変化量は -2.67 cm 及び -3.29 cm であった (表 2.7.6.4.1-11 参照)。



Number of Subjects

OPC-61815	52	52	50	49	49	48	45	51
TOLVAPTAN	59	59	59	58	57	55	55	59

図 2.7.3.3.2-3 頸静脈怒張 (cm) のベースラインからの変化量の推移 (FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者) : 263-102-00003 試験

SD: standard deviation.

ベースライン : 導入期 (最後の測定) の値。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Figure 11.4.1.2.1.2-1>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

ベースライン時に測定値がある被験者での最終投与時の頸静脈怒張のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-8 に示した。

最終投与時の頸静脈怒張のベースラインからの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は -4.06 cm ($-5.20, -2.93$) であった。OPC-61815 の最長 5 日間の投与後、最終投与時の頸静脈怒張はベースラインと比較して減少した。

表 2.7.3.3.2-8 最終投与時の頸静脈怒張 (cm) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団のうちベースライン時に測定値がある被験者) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	Time Point ^a	n ^b	Mean	SD	Change from Baseline			
					n ^c	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects Treated with OPC-61815	Baseline	19	5.29	2.46	-	-	-	-
	Day after final IMP administration	19	1.23	1.85	19	-4.06	-5.20	-2.93

CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, SD: standard deviation.

^a Baseline is defined as screening.

^b n = total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

^c n = total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.2-1 >

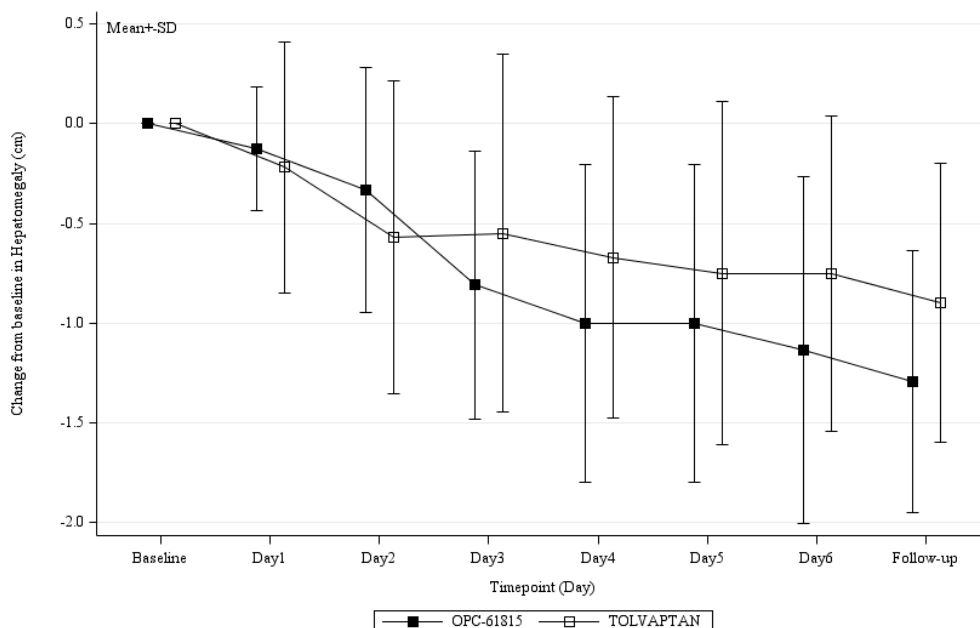
(3) 肝腫大

(a) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

ベースライン時に測定値がある被験者での最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は、OPC-61815 16 mg 群 -0.93 cm ($-1.44, -0.43$) , トルバプタン 15 mg 群 -0.88 cm ($-1.43, -0.33$) であった。ベースライン時に肝腫大の測定値がある被験者は OPC-61815 16 mg 群 12 例, トルバプタン 15 mg 群 10 例と少なく評価に限界はあるものの、いずれの投与群でも最終投与時に肝腫大の改善が認められた (表 2.7.6.4.1-12 参照)。

ベースライン時に測定値がある被験者での肝腫大のベースラインからの変化量の推移を [図 2.7.3.3.2-4](#) に示した。

肝腫大はいずれの群でも治療期を通して経時的に減少した。OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群の Day 6 のベースラインからの変化量は -1.14 cm 及び -0.75 cm であった (表 2.7.6.4.1-13 参照)。



Number of Subjects

OPC-61815	12	12	12	12	12	12	11	12
TOLVAPTAN	10	10	10	10	10	10	10	10

図 2.7.3.3.2-4 肝腫大 (cm) のベースラインからの変化量の推移 (FAS のうちベースライン時に測定値がある被験者) : 263-102-00003 試験

SD: standard deviation.

ベースライン : 導入期 (最後の測定) の値。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Figure 11.4.1.2.1.3-1>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

ベースライン時に測定値がある被験者 (4 例) での最終投与時の肝腫大のベースラインからの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は $-2.13 \text{ cm} (-4.91, 0.66)$ であった (表 2.7.6.4.2-11 参照)。

(4) 呼吸困難

(a) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

i) 呼吸数

最終投与時の呼吸数のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-9 に示した。

最終投与時の呼吸数のベースラインからの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は $-3.24 \text{ 回/分} (-4.72, -1.77)$ であった。OPC-61815 の最長 5 日間の投与後、最終投与時の呼吸数はベースラインと比較して減少した。

表 2.7.3.3.2-9 最終投与時の呼吸数（回/分）のベースラインからの変化量（有効性解析対象集団）：263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	Time Point ^a	n ^b	Mean	SD	Change from Baseline			
					n ^c	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects	Baseline	45	21.18	4.99	-	-	-	-
Treated with OPC-61815	Day after final IMP administration	45	17.93	3.19	45	-3.24	-4.72	-1.77

CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, SD: standard deviation.

^a Baseline is defined as screening.

^b n = total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

^c n = total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.4.1-1>

ii) 夜間発作性呼吸困難，起座呼吸

最終投与時の夜間発作性呼吸困難及び起座呼吸の消失率を表 2.7.3.3.2-10 に示した。

最終投与時の夜間発作性呼吸困難及び起座呼吸の消失率（95%信頼区間）は 93.1%（77.2, 99.2）及び 84.8%（68.1, 94.9）であった。

表 2.7.3.3.2-10 最終投与時の夜間発作性呼吸困難及び起座呼吸の消失率（有効性解析対象集団）：263-102-00004 試験

Parameter	OPC-61815 Subjects	n ^a	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
			n	(%)		
Paroxysmal nocturnal dyspnea	All Subjects Treated with OPC-61815	29	27	(93.1)	77.2	99.2
Orthopnea	All Subjects Treated with OPC-61815	33	28	(84.8)	68.1	94.9

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.4.2-1, Table 11.4.1.2.4.3-1>

iii) 患者による呼吸困難の評価

最終投与時の患者による呼吸困難の改善率を表 2.7.3.3.2-11 に示した。

最終投与時の患者による呼吸困難の改善率（95%信頼区間）は、97.2%（85.5, 99.9）であった。

表 2.7.3.3.2-11 最終投与時の患者による呼吸困難の改善率(有効性解析対象集団) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	36	35	(97.2)	85.5	99.9

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時(治験薬最終投与翌日)の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.4.4-1>

(5) 肺うっ血

(a) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

最終投与時の肺うっ血の改善率及び消失率を表 2.7.3.3.2-12 及び表 2.7.3.3.2-13 に示した。

最終投与時の肺うっ血の改善率は、OPC-61815 16 mg 群 56.1%、トルバプタン 15 mg 群 64.7%であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差(95%信頼区間)は-8.6% (-21.0, 4.0)であり、最終投与時の肺うっ血の改善率は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

最終投与時の肺うっ血の消失率は、OPC-61815 16 mg 群 43.1%、トルバプタン 15 mg 群 52.9%であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差(95%信頼区間)は-9.9% (-22.4, 3.0)であり、最終投与時の肺うっ血の消失率は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3.2-12 最終投与時の肺うっ血の改善率 (FAS) : 263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Improved		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	123	69	(56.1)	-8.6	-21.0	4.0
Tolvaptan 15 mg	119	77	(64.7)	-	-	-

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時(治験薬最終投与翌日)の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.1.2.1.4-1>

表 2.7.3.3.2-13 最終投与時の肺うっ血の消失率（FAS）：263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Disappeared		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	123	53	(43.1)	-9.9	-22.4	3.0
Tolvaptan 15 mg	119	63	(52.9)	-	-	-

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.1.2.1.4-2>

(b) 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

最終投与時の肺うっ血の改善率及び消失率を表 2.7.3.3.2-14 及び表 2.7.3.3.2-15 に示した。

最終投与時の肺うっ血の改善率（95%信頼区間）及び消失率（95%信頼区間）は、81.8%（67.3, 91.8）及び22.7%（11.5, 37.8）であった。

表 2.7.3.3.2-14 最終投与時の肺うっ血の改善率（有効性解析対象集団）：263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	44	36	(81.8)	67.3	91.8

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.5-1>

表 2.7.3.3.2-15 最終投与時の肺うっ血の消失率（有効性解析対象集団）：263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	44	10	(22.7)	11.5	37.8

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.5-2>

(6) 肺ラ音

(a) 第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）

最終投与時の肺ラ音の消失率を表 2.7.3.3.2-16 に示した。

最終投与時の肺ラ音の消失率は、OPC-61815 16 mg 群 74.3%、トルバプタン 15 mg 群 78.9%であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差（95%信頼区間）は-4.7%（-27.2, 22.3）であり、最終投与時の肺ラ音の消失率は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3.2-16 最終投与時の肺ラ音の消失率（FAS）：263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Disappeared		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	35	26	(74.3)	-4.7	-27.2	22.3
Tolvaptan 15 mg	19	15	(78.9)	-	-	-

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01：CT-6.13>

(b) 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

最終投与時の肺ラ音の消失率を表 2.7.3.3.2-17 に示した。

最終投与時の肺ラ音の消失率（95%信頼区間）は 72.2%（54.8, 85.8）であった。

表 2.7.3.3.2-17 最終投与時の肺ラ音の消失率（有効性解析対象集団）：263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	36	26	(72.2)	54.8	85.8

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時（治験薬最終投与翌日）の値が欠測の場合は、治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01：Table 11.4.1.2.6-1>

(7) III 音

(a) 第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）

最終投与時の III 音の消失率を表 2.7.3.3.2-18 に示した。

最終投与時の III 音の消失率は、OPC-61815 16 mg 群 31.7%、トルバプタン 15 mg 群 31.0%であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差（95%信頼区間）は 0.8%（-19.5, 21.2）であり、最終投与時の III 音の消失率は、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3.2-18 最終投与時の III 音の消失率 (FAS) : 263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Disappeared		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	41	13	(31.7)	0.8	-19.5	21.2
Tolvaptan 15 mg	42	13	(31.0)	-	-	-

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は, 治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01 : CT-6.13>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

最終投与時の III 音の消失率を表 2.7.3.3.2-19 に示した。

最終投与時の III 音の消失率 (95%信頼区間) は 72.2% (46.5, 90.3) であった。

表 2.7.3.3.2-19 最終投与時の III 音の消失率 (有効性解析対象集団) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Disappeared		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	18	13	(72.2)	46.5	90.3

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with baseline symptoms.

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は, 治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.7-1>

(8) 心胸郭比

(a) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-20 に示した。

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は, OPC-61815 16 mg 群-2.06% (-2.62, -1.51), トルバプタン 15 mg 群-1.99% (-2.56, -1.42) であり, いずれの群でも心胸郭比は減少した。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は-0.08% (-0.87, 0.72) であり, 最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量は, OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

表 2.7.3.3.2-20 最終投与時の心胸郭比 (%) のベースラインからの変化量 (ANCOVA, FAS) : 263-102-00003 試験

Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
					LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	148	-2.06	-2.62	-1.51	-0.08	-0.87	0.72
Tolvaptan 15 mg	143	-1.99	-2.56	-1.42	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, LS mean: least squares mean.

Analysis of covariance using baseline value as covariate.

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は, 治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.1.2.1.7-1>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量を表 2.7.3.3.2-21 に示した。

最終投与時の心胸郭比のベースラインからの変化量 [平均値 (95%信頼区間)] は-2.29% (-3.55, -1.02) であった。OPC-61815 の最長 5 日間の投与で最終投与時の心胸郭比はベースラインと比較して減少した。

表 2.7.3.3.2-21 最終投与時の心胸郭比 (%) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	Time Point ^a	n ^b	Mean	SD	Change from Baseline			
					n ^c	Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
All Subjects	Baseline	45	62.66	6.51	-	-	-	-
Treated with OPC-61815	Day after final IMP administration	45	60.37	6.81	45	-2.29	-3.55	-1.02

CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, SD: standard deviation.

^a Baseline is defined as screening.

^b n = total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

^c n = total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

最終投与時 (治験薬最終投与翌日) の値が欠測の場合は, 治験薬最終投与翌日までの最終の値を用いた。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.2.8-1>

2.7.3.3.2.3 NYHA 心機能分類

(1) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者のうち, 最終投与時にベースラインから 1 段階以上改善した被験者の割合 (NYHA 心機能分類の改善率) を表 2.7.3.3.2-22 に示した。

ベースライン時に OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群で NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者の内訳はクラス II が 67.8% (101/149 例) 及び 65.5% (95/145 例),

クラス III が 22.8% (34/149 例) 及び 17.9% (26/145 例), クラス IV が 0.7% (1/149 例) 及び 0.7% (1/145 例) であった。

最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率は, OPC-61815 16 mg 群 44.9% (61/136 例), トルバプタン 15 mg 群 42.5% (51/120 例) であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は 2.4% (-10.2, 14.6) であり, 最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率は, OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群で同程度であった。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者 (最終投与時の値が欠測であったトルバプタン 15 mg 群の 2 例を除いた OPC-61815 16 mg 群 136 例, トルバプタン 15 mg 群 120 例) のうち, 最終投与時にベースラインから 1 段階改善した被験者は OPC-61815 16 mg 群 58 例 (クラス III からクラス II が 22 例, クラス II からクラス I が 36 例), トルバプタン 15 mg 群 47 例 (クラス III からクラス II が 17 例, クラス II からクラス I が 30 例) であった。同様に, 2 段階改善した被験者は OPC-61815 16 mg 群 3 例 (クラス IV からクラス II が 1 例, クラス III からクラス I が 2 例), トルバプタン 15 mg 群 4 例 (クラス III からクラス I が 4 例) であった。3 段階改善した被験者はいなかった。NYHA 心機能分類が改善した被験者では, いずれの群も 1 段階の改善が最も多かった (資料番号 5.3.5.1-01, CT-6.17 参照)。

表 2.7.3.3.2-22 最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率 (FAS) :263-102-00003 試験

Treatment Group	n ^a	Improved		Difference (%)		
		n	(%)	Estimate	Lower 95% CI	Upper 95% CI
OPC-61815 16 mg	136	61	(44.9)	2.4	-10.2	14.6
Tolvaptan 15 mg	120	51	(42.5)	-	-	-

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with a baseline of class II or more.

最終投与時の値が欠測であったトルバプタン群の 2 例は除外された。

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.1.2.2-1>

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者のうち, 最終投与時にベースラインから 1 段階以上改善した被験者の割合 (NYHA 心機能分類の改善率) を表 2.7.3.3.2-23 に示した。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者の内訳は, クラス II が 4.4% (2/45 例), クラス III が 26.7% (12/45 例), クラス IV が 64.4% (29/45 例) であった。

最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率 (95%信頼区間) は 70.7% (54.5, 83.9) であった。

ベースライン時に NYHA 心機能分類がクラス II 以上と評価された被験者 (最終投与時の値が欠測であった 2 例を除いた 41 例) のうち, 最終投与時にベースラインから 1 段階改善した被験者は 16 例 (クラス IV からクラス III が 9 例, クラス III からクラス II が 6 例, クラス II からクラス I が 1 例), 2 段階改善した被験者は 12 例 (クラス IV からクラス II が 11 例, クラス III か

らクラス I が 1 例) , 3 段階改善した被験者は 1 例 (クラス IV からクラス I) であった。NYHA 心機能分類が改善した被験者では, 1 段階の改善が最も多かった (資料番号 5.3.5.2-01, CT-6.24 参照)。

表 2.7.3.3.2-23 最終投与時の NYHA 心機能分類の改善率 (有効性解析対象集団) : 263-102-00004 試験

OPC-61815 Subjects	n ^a	Improved		Lower 95% CI	Upper 95% CI
		n	(%)		
All Subjects Treated with OPC-61815	41	29	(70.7)	54.5	83.9

CI: confidence interval.

^a Number of subjects with a baseline of class II or more.

最終投与時の値が欠測であった 2 例は除外された。

<資料番号 5.3.5.2-01 : Table 11.4.1.3-1>

2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較

2.7.3.3.3.1 特定の患者集団における結果

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) の主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量を表 2.7.3.1.7-7 に示す層別項目でサブグループ解析した。その結果を表 2.7.3.6-5, 表 2.7.3.6-6, 表 2.7.3.6-7, 表 2.7.3.6-8 に示した。

OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差の 95%信頼区間の下限が 0 を上回るサブグループはなかった。

OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差の 95%信頼区間の上限が 0 を下回るサブグループは, 「1 日尿量 1500 mL 以上」のみであった。「1 日尿量 1500 mL 以上」のサブグループでの最終投与時の体重のベースラインからの変化量 (最小二乗平均値) は, OPC-61815 16 mg 群-2.11 kg, トルバプタン 15 mg 群-1.41 kg であった。OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は-0.70 kg (-1.32, -0.09) であり, OPC-61815 16 mg 群の体重変化量はトルバプタン 15 mg 群と比較して大きかった。

OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差の 95%信頼区間の結果から, OPC-61815 16 mg 群の体重変化量がトルバプタン 15 mg 群と比較して小さくなるサブグループはなかった。OPC-61815 16 mg 群で, ループ利尿薬を単独で併用している被験者とループ利尿薬と他の利尿薬 (サイアザイド系利尿薬又は抗アルドステロン薬) を併用している被験者の最終投与時の体重のベースラインからの変化量に大きな違いはなかった。また, 併用しているループ利尿薬の用量がフロセミド相当量で 80 mg/日未満の被験者と 80 mg/日以上 of 被験者の最終投与時の体重のベースラインからの変化量にも大きな違いはなかった。併用している利尿薬の種類と用量は, OPC-61815 16 mg/日の体重減少量に影響しなかった。そのほか, 年齢 (65 歳未満), NYHA 心機能分類 (クラス III 及び IV), アルブミン (3 g/dL 未満) を除き, 各層で体重変化量が大きく異なる因子はなかった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用量

OPC-61815 注射剤の活性本体は、心性浮腫に対する治療薬として承認されているトルバプタンであり、OPC-61815 はトルバプタンの注射剤として開発された。OPC-61815 の推奨用量は、トルバプタンの心性浮腫の承認用量である 15 mg と同様の有効性及び安全性が認められた用量とすることとした。

第 II 相試験 (263-102-00001) では、心性浮腫患者を対象にトルバプタン 15 mg を経口投与したときと同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与の用量を探索する目的で、OPC-61815 2, 4, 8, 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。その結果、主要評価項目である Day 1 のトルバプタン曝露量 (C_{max} 及び AUC_{24h}) は、OPC-61815 16 mg 単回静脈内投与時で 282 ng/mL 及び 2400 ng·h/mL、トルバプタン 15 mg 単回経口投与時で 325 ng/mL 及び 2850 ng·h/mL と同程度であった (表 2.7.2.2-38 参照)。また、OPC-61815 16 mg とトルバプタン 15 mg で忍容性に大きな違いはなく、臨床的に重要な問題も認められなかった。以上から、第 III 相非劣性検証試験で検討する OPC-61815 の用量を 16 mg とした。

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) では、心性浮腫患者を対象に体重変化量を主要評価項目として OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証する目的で、OPC-61815 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した。その結果、主要評価項目である最終投与時の体重のベースラインからの変化量 [最小二乗平均値 (95%信頼区間)] は、OPC-61815 16 mg 群 -1.67 kg (-1.93, -1.41)、トルバプタン 15 mg 群 -1.36 kg (-1.62, -1.10) であり、OPC-61815 16 mg 群のトルバプタン 15 mg 群に対する差 (95%信頼区間) は -0.31 kg (-0.68, 0.06) であった (表 2.7.3.3.2-1 参照)。95%信頼区間の上限が 0.48 以下であったことから、OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性が検証された。

一方、安全性は第 II 相試験 (263-102-00001) 及び第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) を併合解析した結果から評価した。有害事象の発現割合は、OPC-61815 16 mg 群 56.9% (91/160 例)、トルバプタン 15 mg 群 60.5% (95/157 例) と同程度であり、重症度は多くが軽度又は中等度であった。OPC-61815 16 mg 群で 5%以上に発現し、トルバプタン 15 mg 群よりも発現割合が高かった有害事象は、脱水 (OPC-61815 16 mg 群 9.4%、トルバプタン群 3.8%、以下同順) 及び高カリウム血症 (5.6%、1.9%) であった。トルバプタン 15 mg 群で 5%以上に発現し、OPC-61815 16 mg 群よりも発現割合が高かった有害事象は、口渴 (8.1%、10.2%) 及び口内乾燥 (2.5%、5.1%) であった (2.7.4.2.1.1 参照)。OPC-61815 16 mg 群でトルバプタン 15 mg 群と比較して発現割合が高い有害事象も認められたものの、安全性に大きな問題は認められず、OPC-61815 16 mg はトルバプタン 15 mg と同様に忍容性が良好であることが示された。

以上から、第 III 相非劣性検証試験で用いた「OPC-61815 16 mg」が推奨用量として適切と考えた。

2.7.3.4.2 用法

1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与することとした理由を以下に示す。

健康成人を対象とした OPC-61815 単回投与時の薬物動態試験 (263-■■■-001) では、OPC-61815

0.3 mg～30 mg の用量を 5 分間かけて静脈内投与した。また、健康成人を対象とした OPC-61815 7 日間反復投与時の薬物動態試験 (263-■■-001) では、OPC-61815 1.25, 5, 20 mg の用量を 1 分間かけて静脈内投与した。OPC-61815 を 1 分間かけて静脈内投与した反復投与時の薬物動態試験 (263-■■-001) において、健康成人を対象としたトルバプタンの経口投与試験 (156-■■-001, 156-■■-002, 156-■■-003, 156-■■-001) では発現が認められなかった異常感 (9 例/27 例), そう痒症 (5 例/27 例), 全身性そう痒症 (3 例/27 例), 紅斑 (3 例/27 例) が OPC-61815 投与中又は投与終了直後 (投与開始後 2 分以内) に高頻度で認められた (表 2.7.6.2.2-15 参照)。これらの事象は、OPC-61815 を 5 分間かけて静脈内投与した単回投与時の薬物動態試験 (263-■■-001) では認められなかったため、静脈内投与の速度による影響を検討する必要があると考えられた。

健康成人を対象とした OPC-61815 単回投与時の投与速度検討試験 (263-■■-005) では、OPC-61815 7.5 mg 又は 15 mg を 1 分間, 5 分間又は 2 時間かけて静脈内投与した。その結果、反復投与試験で高頻度に報告された事象はボーラス (1 分又は 5 分) 投与時で認められたものの、2 時間投与では認められなかった。なお、認められた有害事象の重症度はいずれの投与時間でも、軽度又は中等度であった。以上のように、投与時間を長くすることにより、投与に関連したリスクを低減できると考えられた。

健康成人に OPC-61815 (7.5 及び 15 mg) を異なる投与時間 (1 分, 5 分又は 2 時間) で単回静脈内投与したとき、平均 1 日尿量は投与時間によって大きく異ならなかったことから (2.7.2.3.2.1(1)(a)参照), 1 日の水利尿作用は投与時間による影響を受けないと考えられた。一方、トルバプタンの t_{max} の中央値は、ボーラス (1 分又は 5 分) 投与時と比べて、2 時間投与時で 1.5～2 時間程度遅く (ボーラス投与 : 0.5 又は 0.75 時間, 2 時間投与 : 2.3 時間), 平均尿排泄速度の上昇もボーラス (1 分又は 5 分) 投与時と比べて、2 時間投与時で 1.5～2 時間遅かった (ボーラス投与 : 0.5～1 又は 1～1.5 時間, 2 時間投与 : 2.5～3 時間)。ただし、平均尿排泄速度の最大値は投与時間によって大きく異ならなかった (2.7.2.3.2.1(1)(b)参照)。このことから、水利尿作用の最大効果には投与時間による影響はないものの、水利尿作用の発現時間には投与時間による影響があり、投与時間を長くするとトルバプタンの t_{max} が遅くなることで水利尿作用の発現が遅くなると考えられた。そこで、第 I 相 3 試験 (263-■■-001, 263-■■-001, 263-■■-005) の成績より、健康成人における血漿中 OPC-61815 及びトルバプタン濃度の PK モデルを構築し、OPC-61815 投与時のトルバプタンの薬物動態パラメータをシミュレーションした (表 2.7.3.4.2-1)。その結果、ボーラス (1 分又は 5 分) 投与, 1 時間投与, 2 時間投与時のトルバプタンの曝露量 (AUC_{24h} 及び C_{max}) はいずれの投与時間でも同様であったものの、トルバプタンの t_{max} はそれぞれ 1, 1.5, 2.25 時間であり、投与時間とともに長くなった。いずれの投与時間でもトルバプタンの曝露量 (AUC_{24h} 及び C_{max}) に大きな差はなく同程度の効果が期待できるものの、 t_{max} の差により水利尿作用の発現時間には差があると考えられた。健康成人にトルバプタン錠 15 mg を投与した場合の t_{max} が 2 時間であることから、OPC-61815 の 1 時間投与であれば、トルバプタン錠の経口投与時よりも t_{max} に早く達し、水利尿作用の発現が早くなる可能性が示唆された。また、患者負担をできるだけ軽減するためにより短い投与時間が望ましいと考えた。これらのことから、1 時間投与であれば、異常感、そう痒症などの投与速度に関連したリスクを低減しつつ、2 時間投与よりも患者負担を軽減でき、トルバプタン錠の経口投与よりも早い水利尿作用の発現を期待することが

できると考え、OPC-61815の用法を1日1回1時間かけて静脈内投与とすることとした。本用法により、第II相試験(263-102-00001)の結果に基づいて立案された第III相非劣性検証試験(263-102-00003)ではOPC-61815の有効性及び安全性が確認され、第III相非盲検試験(263-102-00004)では経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者でも安全に使用できることが確認された。

以上から、「1日1回1時間かけて静脈内投与」が用法として適切と考えた。

表 2.7.3.4.2-1 OPC-61815 8 mg を 1 分, 5 分, 1 時間及び 2 時間かけて投与したときのトルバプタンの薬物動態パラメータの予測値

投与時間	AUC _{24h} (h·ng/mL) (平均値 ± 標準偏差)	C _{max} (ng/mL) (平均値 ± 標準偏差)	t _{max} (h) (中央値)
1 分間	521.5 ± 141.2	115.1 ± 24.12	1
5 分間	531.5 ± 145.5	115.5 ± 23.86	1
1 時間	521.1 ± 142.6	109.6 ± 22.07	1.5
2 時間	522.5 ± 144.4	99.93 ± 20.11	2.25

2.7.3.4.3 水分の経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者における用量

医療現場においては、酸素吸入やNPPV装着中の患者、意識障害のある患者、嚥下機能が低下している患者、胃瘻や腸瘻を使用している患者などの水分の経口摂取が困難又は不可能な患者や腸管浮腫により腸管での吸収障害が生じている患者^{4,5}などに対して、利尿薬の注射剤（ループ利尿薬及び抗アルドステロン薬）が使用されている。経口剤のトルバプタンの添付文書では、口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者や、適切な水分補給が困難な肝性脳症の患者は禁忌とされているが、OPC-61815は既承認の利尿薬の注射剤と同様に経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に対しても使用されることが想定される。そこで、経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象としてOPC-61815の安全性及び有効性を確認するため、第III相非盲検試験(263-102-00004)を実施した。本試験では、飲水のみによる体液管理ができない患者が対象となることから、投与開始直後の過剰な利尿による高ナトリウム血症や脱水のリスクを考慮し、OPC-61815 8 mg から投与を開始し、増量基準（表 2.7.3.1.2-3 及び表 2.7.3.1.2-4 参照）に準じて、被験者個々に OPC-61815 16 mg に増量又は 8 mg を継続して投与した。用法は、第III相非劣性検証試験と同様に1日1回1時間かけて静脈内投与とした。なお、本試験では、トルバプタンの添付文書で禁忌とされる口渴を感じない又は水分摂取が困難な患者が対象となることからトルバプタン錠を対照薬とすることは不可能であること、また、本試験では早急にうっ血症状を改善する必要がある急性心不全患者が含まれ、かつバソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても効果不十分と判断された患者を対象とするため、プラセボを対照薬に設定することは倫理的に問題があると考えられたことから、対照薬を設定していなかった。そのため、試験デザイン上、有効性の評価には限界はあるものの、ベースラインからの体重減少やうっ血性所見などの改善も参考に、水分の経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者における OPC-61815 の用量を検討した。

本試験での有害事象の発現割合は、OPC-61815を投与した被験者全体で77.8%であり、重症度は多くが軽度又は中等度であった（表 2.7.6.4.2-32 参照）。10%以上に発現した有害事象は便秘26.7%（12/45例）、肝機能異常11.1%（5/45例）であった。8 mgの投与期間中に重篤な有害事象

の「心室性頻脈」が1例に認められ、治験薬の投与中止後に回復した。それ以外に投与期間中に重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず、安全性に大きな問題はなかった。また、16 mg 増量例に特定の有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。このことから、経口摂取困難又は不可能な心性浮腫患者に OPC-61815 を 8 mg から投与開始することで、投与開始直後の過剰な利尿による高ナトリウム血症や脱水のリスクを軽減して安全に使用することが可能であることが示された。

本試験での有効性の結果は 2.7.3.3.2 に記載したとおり、OPC-61815 8 又は 16 mg の最長 5 日間 (2.7.3.3.1.3 参照) の投与後、OPC-61815 を投与した被験者全体で、体重はベースラインと比較して 3.01 kg 減少した。うっ血性所見である下肢浮腫は 73.7%の被験者で改善し、頸静脈怒張は 4.06 cm 減少した。NYHA 心機能分類は 70.7%の被験者で 1 段階以上改善した。呼吸困難の評価では、夜間発作性呼吸困難は 93.1%の被験者で消失、起座呼吸は 84.8%の被験者で消失、患者による呼吸困難の評価では 97.2%の被験者で改善した。また、8 mg 継続例 (38 例) 及び 16 mg 増量例 (7 例) のいずれでも同様の有効性評価項目で改善が認められた (2.7.6.4.2.3(4)参照)。

以上より、水分の経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者での用量は、OPC-61815 8 mg から開始し、忍容性に問題がなく効果不十分な場合は翌日以降に増量すること、1 日用量は 16 mg を超えないこととすることが妥当と考えた。

2.7.3.5 効果の持続, 耐薬性

心性浮腫患者を対象に国内で実施した 3 試験ではいずれも 5 日を超える投与経験はなく、5 日間を超える効果の持続及び耐薬性についての検討は行っていない。

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の概観

試験名 (試験番号)	第 II 相試験 (263-102-00001)	第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)
目的	トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 静脈内投与の用量を探索する	OPC-61815 16 mg のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証する	経口摂取が困難又は不可能なうっ血性心不全患者での OPC-61815 の忍容性を確認する
試験デザイン	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照 (トルバプタン錠), ダブルダミー, 並行群間	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照 (トルバプタン錠), ダブルダミー, 並行群間, 非劣性検証	多施設共同, 非盲検, 非対照
対象患者	心性浮腫患者	心性浮腫患者	経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者
選択基準	<p>1) 以下のいずれかの利尿薬治療 (経口剤) を実施している患者 (導入期より開始予定の患者も含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 ・ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬 (類似薬含む) との併用 (用量は問わない) ・ループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用 (用量は問わない) <p>2) 過剰な体液貯留により, 下肢浮腫, 肺うっ血又は頸静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者</p> <p>3) 20 歳以上 85 歳以下の男女 (同意取得時点)</p> <p>4) 入院患者又は導入期前日 (Day -4) から治療期終了まで入院可能な患者</p> <p>5) 経口剤の服用可能な患者</p> <p>6) 同意能力のある患者</p>	<p>1) 以下のいずれかの利尿薬治療 (経口剤) を実施している患者 (導入期より開始予定の患者も含む)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・フロセミド錠/細粒 40 mg/日相当量以上のループ利尿薬 ・ループ利尿薬とサイアザイド系利尿薬 (類似薬含む) との併用 (用量は問わない) ・ループ利尿薬と抗アルドステロン薬又はカリウム保持利尿薬との併用 (用量は問わない) <p>2) 過剰な体液貯留により, 下肢浮腫, 肺うっ血又は頸静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者</p> <p>3) 20 歳以上 85 歳以下の男女 (同意取得時点)</p> <p>4) 入院患者又は導入期前日 (Day -4) から治療期終了まで入院可能な患者</p> <p>5) 経口剤の服用可能な患者</p> <p>6) 同意能力のある患者</p>	<p>1) ループ利尿薬 (注射剤かつフロセミド静脈注射換算で 20 mg/日以上) を投与している患者</p> <p>2) 過剰な体液貯留により, 下肢浮腫, 肺うっ血又は頸静脈怒張が認められるうっ血性心不全患者</p> <p>3) 20 歳以上 85 歳以下の男女 (同意取得時点)</p> <p>5) 入院患者又は同意取得時から治療期終了まで入院可能な患者</p> <p>4) 治験責任又は分担医師により経口摂取が困難又は不可能と判断された患者 (治験責任又は分担医師により絶飲食管理が必要と判断された場合を含む)</p> <p>6) 同意能力のある患者</p>

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の概観 (続き)

試験名 (試験番号)	第 II 相試験 (263-102-00001)	第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)
除外基準	1) 急性心不全患者	1) 急性心不全患者	-
	2) 主因が非心原性のうっ血症状を有する患者	2) 主因が非心原性のうっ血症状を有する患者	-
	3) 補助循環装置を装着している患者	3) 補助循環装置を装着している患者	1) 補助循環装置を装着している患者
	4) 循環血液量の減少が疑われる患者, 肥大型心筋症 (拡張相を除く), 弁狭窄が有意な弁膜疾患, 適切な水分補給が困難な肝性脳症	4) 循環血液量の減少が疑われる患者, 肥大型心筋症 (拡張相を除く), 弁狭窄が有意な弁膜疾患, 適切な水分補給が困難な肝性脳症	2) 循環血液量の減少が疑われる患者, 肥大型心筋症 (拡張相を除く), 弁狭窄が有意な弁膜疾患, 肝性脳症
	5) 急性心筋梗塞がスクリーニング検査前30日以内にみられた患者	5) 急性心筋梗塞がスクリーニング検査前30日以内にみられた患者	3) スクリーニング検査前30日以内に急性心筋梗塞を発症した患者
	6) 確定診断されている活動性心筋炎又はアミロイド心筋症	6) 確定診断されている活動性心筋炎又はアミロイド心筋症	4) 確定診断されている活動性心筋炎又はアミロイド心筋症
	7) コントロール不良の糖尿病, 無尿, 尿路の狭窄, 結石, 腫瘍などによる尿排泄障害を有する患者	7) コントロール不良の糖尿病, 無尿, 尿路の狭窄, 結石, 腫瘍などによる尿排泄障害を有する患者	6) コントロール不良の糖尿病, 無尿, 尿路の狭窄, 結石, 腫瘍などによる尿排泄障害を有する患者
	8) 埋込型除細動器を使用していない患者でのスクリーニング検査前30日以内の持続性心室性頻脈又は心室細動の既往	8) 埋込型除細動器を使用していない患者でのスクリーニング検査前30日以内の持続性心室頻拍又は心室細動の既往	5) 埋込型除細動器を使用していない患者でのスクリーニング検査前30日以内の持続性心室頻拍又は心室細動の既往
	8) スクリーニング検査前6ヵ月以内の脳血管障害の既往 (無症候性の脳梗塞を除く)	8) スクリーニング検査前6ヵ月以内の脳血管障害の既往 (無症候性の脳梗塞を除く)	5) スクリーニング検査前6ヵ月以内の脳血管障害の既往 (無症候性の脳梗塞を除く)
	8) 本剤の成分又はトルバプタンに対し過敏症の既往歴のある患者, ベンザゼピン系薬物 (モザパブタン塩酸塩, 塩酸ベナゼプリル) に対する過敏症又は特異反応の既往	8) ベンザゼピン系薬物 (本剤の成分, トルバプタン, モザパブタン塩酸塩, 塩酸ベナゼプリル) に対する過敏症又は特異反応の既往	5) ベンザゼピン系薬物 (本剤の成分, トルバプタン, モザパブタン塩酸塩, 塩酸ベナゼプリル) に対する過敏症又は特異反応の既往
9) 肥満指数 [BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m) ²] が 35 kg/m ² を超える病的な肥満の患者	9) 肥満指数 [BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m) ²] が 35 kg/m ² を超える病的な肥満の患者	-	
10) 臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者	10) 臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者	7) 臥位での収縮期血圧が 90 mmHg 未満の患者	

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の概観（続き）

試験名 (試験番号)	第 II 相試験 (263-102-00001)	第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)
除外基準（続き）	11) 総ビリルビン > 3.0 mg/dL, 血清クレアチニン > 3.0 mg/dL, 血清 Na > 147 mEq/L, 血清 K > 5.5 mEq/L	11) 総ビリルビン > 3.0 mg/dL, 血清クレアチニン > 3.0 mg/dL, 血清 Na < 125 mEq/L, 血清 Na > 147 mEq/L, 血清 K > 5.5 mEq/L	8) 総ビリルビン > 3.0 mg/dL, 血清又は血漿クレアチニン > 3.0 mg/dL, 血清又は血漿 Na 濃度 < 125 mEq/L, 血清又は血漿 Na 濃度 > 147 mEq/L, 血清又は血漿 K 濃度 > 5.5 mEq/L
	12) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時の AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者を含む）	12) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時の AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者を含む）	9) 肝機能障害の合併又は既往のある患者（スクリーニング検査時の AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者を含む）
	13) 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者	13) 口渇を感じない又は水分摂取が困難な患者	-
	-	-	10) スクリーニング検査前 30 日以内に開心術（例：弁膜症手術, 冠動脈バイパス術, 胸部大動脈手術）を受けた患者
	-	-	11) 自発呼吸が不能な患者又は鎮静下で気管挿管中の患者
	-	-	12) 高度な意識障害（昏睡, 昏迷）のある患者
	14) 本治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性	14) 本治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性	13) 本治験薬の投与前に授乳中である又は妊娠検査が陽性となった女性
	15) 生殖可能で性的活動を行っている男性, 又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で, 治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者	15) 生殖可能で性的活動を行っている男性, 又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で, 治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない者	14) 生殖可能で性的活動を行っている男性, 又は性的活動を行っている妊娠可能な女性で, 本治験期間中及び治験薬の最終投与から 30 日間避妊法の実施又は禁欲状態の維持に同意しない患者
	-	16) スクリーニング検査前 28 日以内にトルパブタンの投与を受けた患者	-
	-	17) 過去に OPC-61815 の臨床試験に参加し, OPC-61815（実薬）の投与を受けたことのある患者	-
	16) スクリーニング検査前 30 日以内に治験薬の投与を受けた患者	18) スクリーニング検査前 30 日以内に他の治験に参加し, 治験薬の投与を受けた患者	-
	17) 上記以外で, 治験責任又は分担医師が不適当と判断した患者	19) 上記以外で, 治験責任又は分担医師が不適当と判断した患者	15) 上記以外で, 治験責任又は分担医師が不適当と判断した患者

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の概観（続き）

試験名 (試験番号)	第 II 相試験 (263-102-00001)	第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)
治療期（治験薬投与期間）への移行基準	7) 下肢浮腫，頸静脈怒張（導入期 Day -1）又は肺うっ血（導入期の胸部 X 線検査）のいずれかが認められる患者	7) 下肢浮腫，頸静脈怒張（導入期 Day -1）又は肺うっ血（導入期の胸部 X 線検査）のいずれかが認められる患者	-
	8) 導入期に利尿薬の用法・用量を変更することなく投与された患者	8) 導入期に利尿薬の用法・用量を変更することなく投与された患者	-
	9) 治験薬投与開始前 2 日間（導入期 Day -2 と Day -1）の体重の差が 1.0 kg 以下の患者	9) 治験薬投与開始前 2 日間（導入期 Day -2 と Day -1）の体重の差が 1.0 kg 以下の患者	-
用法・用量	OPC-61815 群：2, 4, 8 又は 16 mg 1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与 トルバブタン 15 mg 群：トルバブタン 15 mg 1 日 1 回経口投与	OPC-61815 16 mg 群：16 mg 1 日 1 回 1 時間かけて 5 日間静脈内投与 トルバブタン 15 mg 群：15 mg 1 日 1 回経口投与	OPC-61815 を開始用量 8 mg，増量基準を満たした場合 16 mg に増量可，増量後に有害事象により減量が必要な場合は 8 mg へ減量，減量後の増量は不可，1 日 1 回 1 時間かけて静脈内投与
目標被験者数	55 例（1 群 11 例：目標投与開始例数）	288 例（1 群 144 例）	40 例
有効性解析対象	OPC-61815 2 mg 群：13 例 4 mg 群：12 例 8 mg 群：12 例 16 mg 群：11 例 トルバブタン 15 mg 群：12 例	OPC-61815 16 mg 群：149 例 トルバブタン 15 mg 群：145 例	45 例
導入期	3 日間	3 日間	-
治療期	6 日間	6 日間	最長 6 日間
投与期間	5 日間	5 日間	最長 5 日間
主要評価項目	トルバブタン曝露量	体重のベースラインからの変化量	主要及び副次的評価項目は設定せず，有効性評価項目として，下記項目を設定した。 体重，下肢浮腫，頸静脈怒張，肝腫大，呼吸数，夜間発作性呼吸困難，起座呼吸，患者による呼吸困難の評価，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比，NYHA 心機能分類
副次的評価項目	体重，下肢浮腫，頸静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比，NYHA 心機能分類	下肢浮腫，頸静脈怒張，肝腫大，肺うっ血，肺ラ音，III 音，心胸郭比，NYHA 心機能分類	

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の概観 (続き)

試験名 (試験番号)	第 II 相試験 (263-102-00001)	第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)
併用禁止薬 (禁止時期)	1) バソプレシン拮抗薬 (導入期から終了時・中止時検査まで)	1) バソプレシン拮抗薬 (スクリーニング検査 28 日前から Day 6 終了時・中止時検査まで)	1) バソプレシン拮抗薬 [同意取得後から Day 6 (又は治験薬の最終投与翌日) の終了時・中止時検査まで]
	2) 以下の心不全治療薬 (注射剤) ・ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤 ・フォスフォジエステラーゼ III 阻害薬 ・カテコールアミン製剤 ・コルホルシン製剤 (導入期から終了時・中止時検査まで)	2) 以下の心不全治療薬 (注射剤) ・ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド製剤 ・フォスフォジエステラーゼ III 阻害薬 ・カテコールアミン製剤 ・コルホルシン製剤 (導入期から Day 6 終了時・中止時検査まで)	-
	3) 利尿薬 (注射剤) (導入期から終了時・中止時検査まで)	3) 利尿薬 (注射剤) (導入期から Day 6 終了時・中止時検査まで)	-
	4) CYP3A4 に対して阻害作用又は誘導作用を有する可能性のある薬剤及び食品 (表 2.7.3.6-2 参照) (導入期から終了時・中止時検査まで)	4) CYP3A4 に対して阻害作用又は誘導作用を有する可能性のある薬剤及び食品 (表 2.7.3.6-2 参照) (導入期から Day 6 終了時・中止時検査まで)	2) CYP3A4 に対して阻害作用又は誘導作用を有する可能性のある薬剤及び食品 (表 2.7.3.6-2 参照) [同意取得後から Day 6 (又は治験薬の最終投与翌日) の終了時・中止時検査まで]
	5) OPC-61815 以外の治験薬を含む日本で未承認の薬剤 (導入期から終了時・中止時検査まで)	5) OPC-61815 以外の治験薬を含む日本で未承認の薬剤 (導入期から Day 6 終了時・中止時検査まで)	3) OPC-61815 以外の治験薬を含む日本で未承認の薬剤 [同意取得後から Day 6 (又は治験薬の最終投与翌日) の終了時・中止時検査まで]

表 2.7.3.6-1 有効性評価に用いた臨床試験の概観（続き）

試験名 (試験番号)	第 II 相試験 (263-102-00001)	第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)	第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)
併用制限薬及び併用制限療法	<p>導入期から投与終了（中止）時検査までの間、以下の条件で OPC-61815 及びトルバプタン以外の薬剤及び治療法を併用可能とした。</p> <p>1) バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬は導入期開始から投与終了（中止）時検査までの間、用法・用量を変更しない。</p> <p>2) 体液貯留状態、基礎疾患の病態に影響すると考えられる以下に示す薬剤の用法・用量を変更しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・輸液（他の薬剤の溶剤として使用する場合はこの限りでない） ・カリウムを補充する目的の薬剤 ・キサンチン系薬剤 ・非ステロイド系抗炎症薬（頓用及び局所作用を目的としたものは除く） ・降圧薬 ・併用禁止薬以外の心不全治療薬 <p>3) 食事療法（塩分制限）をしている場合は、食事の塩分量を変更しない。</p>	<p>導入期から投与終了（中止）時検査までの間、以下の条件で OPC-61815 及びトルバプタン以外の薬剤及び治療法を併用可能とした。</p> <p>1) バソプレシン拮抗薬以外の利尿薬及び SGLT2 阻害薬は導入期開始から投与終了（中止）時検査までの間、用法・用量を変更しない。</p> <p>2) 体液貯留状態、基礎疾患の病態に影響すると考えられる以下に示す薬剤の用法・用量を変更しない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・輸液（他の薬剤の溶剤として使用する場合はこの限りでない） ・カリウムを補充する目的の薬剤 ・キサンチン系薬剤 ・非ステロイド系抗炎症薬（頓用及び局所作用を目的としたものは除く） ・降圧薬 ・併用禁止薬以外の心不全治療薬 <p>3) 食事療法（塩分制限）をしている場合は、食事の塩分量を変更しない。</p>	-

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BMI: body mass index, CYP3A4: チトクローム P450 3A4, SGLT2: sodium glucose cotransporter 2 .

表 2.7.3.6-2 CYP3A4 の阻害作用又は誘導作用を有する可能性のある薬剤及び食品

分類	薬剤の種類
(1) CYP3A4 酵素阻害剤 (外用剤除く)	
抗菌薬	クラリスロマイシン, エリスロマイシン, フルコナゾール, イトラコナゾール, ミコナゾール, ノルフロキサシン, クロラムフェニコール, ポリコナゾール, シプロフロキサシン
抗 HIV 薬	アタザナビル, インジナビル, ネルフィナビル, リトナビル, サキナビル, ロピナビル, テラプレビル, ホスアンプレナビル, コビススタット, ダルナビル, エルビテグラビル
ウイルス性肝疾患薬	オムビタスビル, パリタプレビル, リトナビル
Ca 拮抗薬	ジルチアゼム, ベラパミル
抗うつ薬	フルボキサミン
消化性潰瘍治療薬	シメチジン
抗癌薬	イマチニブ, クリゾチニブ
免疫抑制剤	シクロスポリン
制吐剤	アプレピタント
その他	トフィソパム, イストラデフィリン, クロトリマゾール
食品	グレープフルーツ, スターフルーツ, セビリアオレンジ及びその加工品
(2) CYP3A4 酵素誘導剤 (外用剤除く)	
バルビツール酸誘導体	フェノバルビタール, アモバルビタール, ペントバルビタール, バルビタール, セコバルビタール, プリミドン
副腎皮質ホルモン製剤	コルチゾン, ヒドロコルチゾン, プレドニゾロン, メチルプレドニゾロン, トリアムシノロン, デキサメタゾン, ベタメタゾン, パラメタゾン, フルドロコルチゾン
高血圧治療薬	ボセンタン
抗 HIV 薬	エファビレンツ, エトラビリン, ネビラピン
抗てんかん薬	カルバマゼピン, フェニトイン, オキシカルバゼピン
抗結核薬	リファンピシン, リファブチン
抗癌薬	エンザルタミド, ミトタン
その他	モダフィニル
食品	セントジョーンズワート含有食品

CYP3A4 : チトクローム P450 3A4, HIV : ヒト免疫不全ウイルス

<資料番号 5.3.3.2-01 : 16.1.1 Table 4.1-2, 資料番号 5.3.5.1-01 : 16.1.1 Table 4.1-2, 資料番号 5.3.5.2-01 : 16.1.1 Table 4.1-2>

表 2.7.3.6-3 最終投与時の体重 (kg) のベースラインからの変化量 (有効性解析対象集団) : 263-102-00001 試験

Treatment Group	Timepoint ^a	n ^b	Mean	SD	Change From Baseline		
					n ^c	Mean	SD
OPC-61815 2 mg	Baseline	13	56.4	12.9	-	-	-
	Day After Final IMP Administration	13	55.8	12.9	13	-0.6	0.6
OPC-61815 4 mg	Baseline	12	51.7	9.4	-	-	-
	Day After Final IMP Administration	12	50.5	9.1	12	-1.1	0.8
OPC-61815 8 mg	Baseline	12	65.6	11.3	-	-	-
	Day After Final IMP Administration	12	64.1	11.4	12	-1.5	1.1
OPC-61815 16 mg	Baseline	11	59.6	13.9	-	-	-
	Day After Final IMP Administration	11	57.5	12.7	11	-2.1	1.8
Tolvaptan 15 mg	Baseline	12	59.6	15.9	-	-	-
	Day After Final IMP Administration	12	57.9	15.2	12	-1.7	1.2

IMP: investigational medicinal product, SD: standard deviation.

^a Baseline is defined as Day 1 before IMP administration.

^b n = Total number of treated subjects with evaluation of the given parameter at the specific visit.

^c n = Total number of treated subjects with both baseline and evaluation of the given parameter at the specific visit.

<資料番号 5.3.3.2-01 : Table 10.1.1.1-1 >

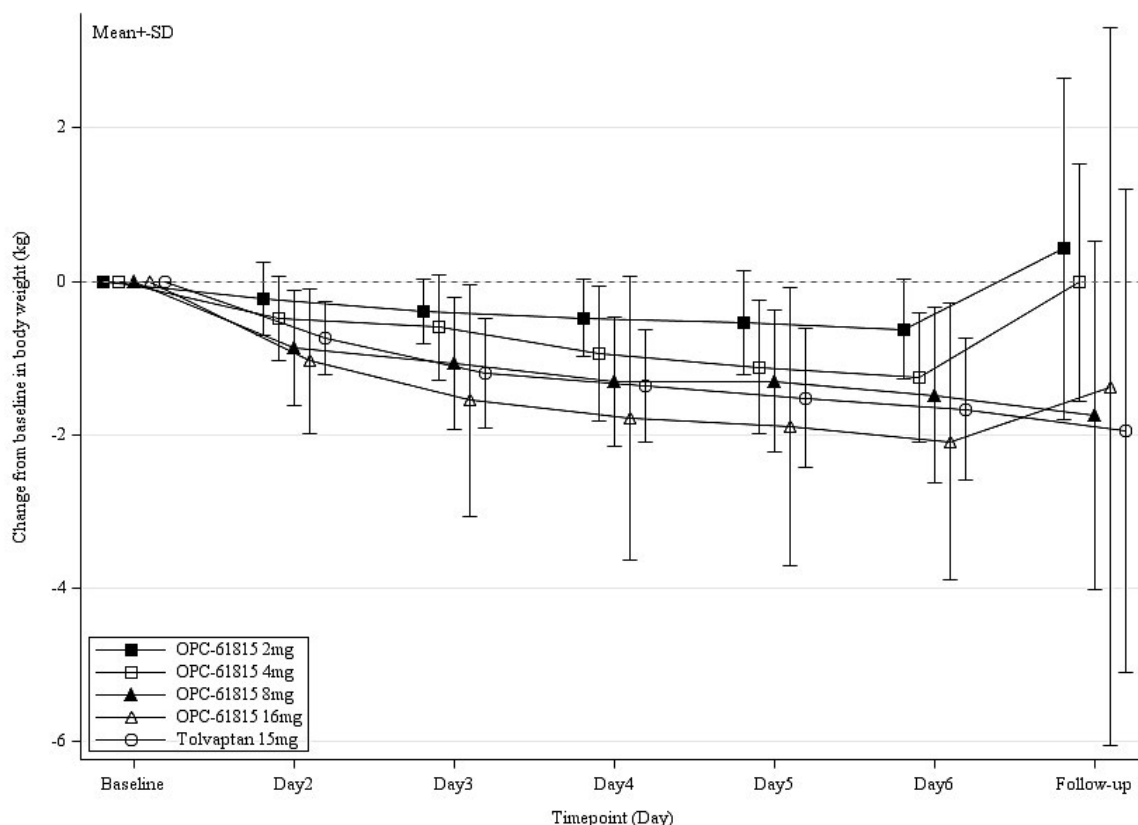


図 2.7.3.6-1 体重 (kg) のベースラインからの変化量の推移 (有効性解析対象集団) : 263-102-00001 試験

SD: standard deviation.

<資料番号 5.3.3.2-01 : Figure 10.1.1.1-2 >

表 2.7.3.6-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び有効性解析対象集団）：263-102-00003 試験及び 263-102-00004 試験

試験番号		263-102-00003			263-102-00004
項目		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)	OPC-61815 Total (N = 45)
Sex [n (%)]	Male	112 (75.2%)	98 (67.6%)	210 (71.4%)	23 (51.1%)
	Female	37 (24.8%)	47 (32.4%)	84 (28.6%)	22 (48.9%)
Age (years)	n	149	145	294	45
	Mean	74.0	75.4	74.7	73.7
	SD	10.2	8.2	9.3	11.1
	Min,Max	40,85	47,85	40,85	39,85
Weight (kg) ^a	n	149	145	294	44
	Mean	63.3	61.0	62.1	64.5
	SD	14.6	13.3	14.0	18.1
	Min,Max	37.5,106.6	35.2,91.4	35.2,106.6	28.0,124.5
Height (cm)	n	149	145	294	45
	Mean	160.5	159.1	159.8	157.3
	SD	10.1	9.7	9.9	10.0
	Min,Max	136.0,183.4	137.0,181.6	136.0,183.4	140.0,179.0
Body Mass Index (kg/m ²)	n	149	145	294	44
	Mean	24.3	24.0	24.2	25.8
	SD	4.0	4.0	4.0	5.7
	Min,Max	14.6,34.8	16.2,34.0	14.6,34.8	14.3,40.7

表 2.7.3.6-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び有効性解析対象集団）：263-102-00003 試験及び 263-102-00004 試験
（続き）

試験番号		263-102-00003			263-102-00004
項目		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)	OPC-61815 Total (N = 45)
Underlying Disease	Ischemic Heart Disease: Yes	36 (24.2%)	51 (35.2%)	87 (29.6%)	7 (15.6%)
	Cardiomyopathy: Yes	23 (15.4%)	15 (10.3%)	38 (12.9%)	6 (13.3%)
	Valvular Disease: Yes	40 (26.8%)	39 (26.9%)	79 (26.9%)	7 (15.6%)
	Hypertensive Heart Disease: Yes	51 (34.2%)	47 (32.4%)	98 (33.3%)	27 (60.0%)
	Arrhythmia: Yes	58 (38.9%)	51 (35.2%)	109 (37.1%)	18 (40.0%)
Disease Type of Heart Failure	Right Heart Failure	13 (8.7%)	16 (11.0%)	29 (9.9%)	3 (6.7%)
	Left Heart Failure	55 (36.9%)	58 (40.0%)	113 (38.4%)	22 (48.9%)
	Bi-Ventricular Failure	79 (53.0%)	68 (46.9%)	147 (50.0%)	19 (42.2%)
	Unspecified	2 (1.3%)	3 (2.1%)	5 (1.7%)	1 (2.2%)
Pacemaker Insertion	Yes	29 (19.5%)	24 (16.6%)	53 (18.0%)	3 (6.7%)
ICD Insertion	Yes	11 (7.4%)	13 (9.0%)	24 (8.2%)	0 (0.0%)
Complication	Yes	149 (100.0%)	145 (100.0%)	294 (100.0%)	45 (100.0%)
	Hypertension: Yes	109 (73.2%)	112 (77.2%)	221 (75.2%)	36 (80.0%)
	Angina Pectoris: Yes	26 (17.4%)	29 (20.0%)	55 (18.7%)	8 (17.8%)
	Diabetes Mellitus: Yes	61 (40.9%)	63 (43.4%)	124 (42.2%)	12 (26.7%)
	Renal Impairment: Yes	79 (53.0%)	72 (49.7%)	151 (51.4%)	14 (31.1%)
Arrhythmia	Yes	124 (83.2%)	119 (82.1%)	243 (82.7%)	30 (66.7%)
Reason why oral intake was judged to be difficult or impossible	Ongoing NPPV therapy: Yes	-	-	-	26 (57.8%)
	Risk of aspiration: Yes	-	-	-	14 (31.1%)
	Reduced swallowing function: Yes	-	-	-	1 (2.2%)
	Other: Yes	-	-	-	6 (13.3%)

表 2.7.3.6-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び有効性解析対象集団）：263-102-00003 試験及び 263-102-00004 試験（続き）

試験番号		263-102-00003			263-102-00004
項目		OPC-61815 16 mg (N = 149)	Tolvaptan 15 mg (N = 145)	Total (N = 294)	OPC-61815 Total (N = 45)
Cardiothoracic ratio (%)	n	148	145	293	45
	Mean	59.1	59.1	59.1	62.7
	SD	7.5	7.5	7.5	6.5
New York Heart Association Class	Class I	13 (8.7%)	23 (15.9%)	36 (12.2%)	0 (0.0%)
	Class II	101 (67.8%)	95 (65.5%)	196 (66.7%)	2 (4.4%)
	Class III	34 (22.8%)	26 (17.9%)	60 (20.4%)	12 (26.7%)
	Class IV	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	29 (64.4%)
	Not done	-	-	-	2 (4.4%)
Lower limb edema	None	27 (18.1%)	34 (23.4%)	61 (20.7%)	7 (15.6%)
	Mild	97 (65.1%)	84 (57.9%)	181 (61.6%)	20 (44.4%)
	Moderate	19 (12.8%)	19 (13.1%)	38 (12.9%)	12 (26.7%)
	Severe	6 (4.0%)	8 (5.5%)	14 (4.8%)	6 (13.3%)
Pulmonary congestion	None	26 (17.4%)	24 (16.6%)	50 (17.0%)	1 (2.2%)
	Mild	97 (65.1%)	98 (67.6%)	195 (66.3%)	8 (17.8%)
	Moderate	25 (16.8%)	23 (15.9%)	48 (16.3%)	23 (51.1%)
	Severe	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	13 (28.9%)
Jugular venous distention (subjects with baseline value)	No	96 (64.4%)	86 (59.3%)	182 (61.9%)	21 (46.7%)
	Yes	52 (34.9%)	59 (40.7%)	111 (37.8%)	19 (42.2%)
	Not done	1 (0.7%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)	5 (11.1%)
Jugular venous distention (height) (cm) (subjects with baseline value)	n	52	59	111	19
	Mean	4.0	4.4	4.2	5.3
	SD	3.0	3.6	3.3	2.5

2.7.3 臨床的有効性

表 2.7.3.6-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び有効性解析対象集団）：263-102-00003 試験及び 263-102-00004 試験（続き）

試験番号		263-102-00003			263-102-00004	
		OPC-61815 16 mg (N=149)	Tolvaptan 15 mg (N=145)	Total (N=294)	OPC-61815 Total (N=45)	
項目	Hepatomegaly (subjects with baseline value)	No	137 (91.9%)	135 (93.1%)	272 (92.5%)	40 (88.9%)
		Yes	12 (8.1%)	10 (6.9%)	22 (7.5%)	4 (8.9%)
		Not done	-	-	-	1 (2.2%)
Hepatomegaly(length) (cm) (subjects with baseline value)	n	12	10	22	4	
	Mean	2.1	1.5	1.8	2.6	
	SD	0.8	0.7	0.8	1.1	
Pulmonary rales	No	114 (76.5%)	126 (86.9%)	240 (81.6%)	9 (20.0%)	
	Yes	35 (23.5%)	19 (13.1%)	54 (18.4%)	36 (80.0%)	
Third cardiac sound	No	108 (72.5%)	103 (71.0%)	211 (71.8%)	27 (60.0%)	
	Yes	41 (27.5%)	42 (29.0%)	83 (28.2%)	18 (40.0%)	
Respiratory rate (breaths/min)	n	-	-	-	45	
	Mean	-	-	-	21.2	
	SD	-	-	-	5.0	
Paroxysmal nocturnal dyspnea	Absent	-	-	-	16 (35.6%)	
	Present	-	-	-	29 (64.4%)	
Orthopnea	Absent	-	-	-	12 (26.7%)	
	Present	-	-	-	33 (73.3%)	
Subject-assessed dyspnea status	Absent	-	-	-	9 (20.0%)	
	Present	-	-	-	36 (80.0%)	

表 2.7.3.6-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び有効性解析対象集団）：263-102-00003 試験及び 263-102-00004 試験（続き）

試験番号		263-102-00003			263-102-00004
		OPC-61815 16 mg (N=149)	Tolvaptan 15 mg (N=145)	Total (N=294)	OPC-61815 Total (N=45)
項目	Daily urine volume				
	< 1500 mL	69 (46.3%)	82 (56.6%)	151 (51.4%)	6 (13.3%)
	≥ 1500 mL	76 (51.0%)	57 (39.3%)	133 (45.2%)	15 (33.3%)
	Not done	4 (2.7%)	6 (4.1%)	10 (3.4%)	24 (53.3%)
Creatinine	< 2 mg/dL	135 (90.6%)	125 (86.2%)	260 (88.4%)	40 (88.9%)
	≥ 2 mg/dL	14 (9.4%)	20 (13.8%)	34 (11.6%)	5 (11.1%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
AVP	≤ 3.1 pg/mL	129 (86.6%)	114 (78.6%)	243 (82.7%)	20 (44.4%)
	> 3.1 pg/mL	20 (13.4%)	31 (21.4%)	51 (17.3%)	25 (55.6%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Albumin	< 3 g/dL	9 (6.0%)	12 (8.3%)	21 (7.1%)	21 (46.7%)
	≥ 3 g/dL	140 (94.0%)	133 (91.7%)	273 (92.9%)	24 (53.3%)
	Not done	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
Concomitant Medications Used on the First Day of Trial Drug Administration					
Use of loop diuretic	Monotherapy with loop diuretic	48 (32.2%)	59 (40.7%)	107 (36.4%)	-
	Loop diuretic + other diuretic	101 (67.8%)	86 (59.3%)	187 (63.6%)	-
Dose of loop diuretic ^b	< 40 mg/day	68 (45.6%)	46 (31.7%)	114 (38.8%)	-
	≥ 40 mg/day and < 80 mg/day	67 (45.0%)	89 (61.4%)	156 (53.1%)	-
	≥ 80 mg/day	14 (9.4%)	10 (6.9%)	24 (8.2%)	-
Category of diuretic	Monotherapy with loop diuretic ^c	50 (33.6%)	59 (40.7%)	109 (37.1%)	-
	Loop diuretic + Thiazide diuretic	13 (8.7%)	10 (6.9%)	23 (7.8%)	-
	Loop diuretic + Anti-aldosterone drug	83 (55.7%)	73 (50.3%)	156 (53.1%)	-
	Loop diuretic + Thiazide diuretic + Anti-aldosterone drug	3 (2.0%)	3 (2.1%)	6 (2.0%)	-

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3.6-4 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS 及び有効性解析対象集団）：263-102-00003 試験及び 263-102-00004 試験（続き）

試験番号		263-102-00003			263-102-00004
項目		OPC-61815 16 mg (N=149)	Tolvaptan 15 mg (N=145)	Total (N=294)	OPC-61815 Total (N=45)
Use of Diuretic Other Than Loop Diuretic					
Thiazide diuretic	No	133 (89.3%)	132 (91.0%)	265 (90.1%)	-
	Yes	16 (10.7%)	13 (9.0%)	29 (9.9%)	-
Anti-aldosterone drug	No	63 (42.3%)	69 (47.6%)	132 (44.9%)	-
	Yes	86 (57.7%)	76 (52.4%)	162 (55.1%)	-
Drugs for heart failure other than diuretics	No	119 (79.9%)	116 (80.0%)	235 (79.9%)	-
	Yes	30 (20.1%)	29 (20.0%)	59 (20.1%)	-
Digitalis product	No	142 (95.3%)	139 (95.9%)	281 (95.6%)	-
	Yes	7 (4.7%)	6 (4.1%)	13 (4.4%)	-
ACE inhibitor	No	103 (69.1%)	110 (75.9%)	213 (72.4%)	-
	Yes	46 (30.9%)	35 (24.1%)	81 (27.6%)	-
Beta blocker	No	38 (25.5%)	40 (27.6%)	78 (26.5%)	-
	Yes	111 (74.5%)	105 (72.4%)	216 (73.5%)	-
Angiotensin receptor blocker	No	98 (65.8%)	82 (56.6%)	180 (61.2%)	-
	Yes	51 (34.2%)	63 (43.4%)	114 (38.8%)	-

AVP: arginine vasopressin, ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator, IMP: investigational medicinal product, SD: standard deviation.

Note: Baseline is defined as screening period or run-in period for congestive symptoms.

Note: Baseline is defined as during 24 hours before start of IMP administration on Day 1 for daily urine volume.

Note: Baseline is defined as Day 1 before IMP administration for creatinine, AVP, albumin.

^a Weight at screening.

^b Equivalent to dose of furosemide.

^c Subject may use other diuretic than thiazide diuretic or anti-aldosterone drug.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.2-1, Table 11.2-2, CT-3.2.1, CT-3.2.3, 資料番号 5.3.5.2-01 : CT-3.1.1, CT-3.2.1, CT-3.2.3, CT-3.3.1, CT-3.4.1 >

2.7.3 臨床の有効性

表 2.7.3.6-5 最終投与時の体重 (kg) 変化量の性別, 年齢別によるサブグループ解析 (ANCOVA, FAS) : 263-102-00003 試験

Subgroup	Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference			
						LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	
Sex	Male	OPC-61815 16 mg	112	-1.89	-2.23	-1.55	-0.31	-0.80	0.19
		Tolvaptan 15 mg	97	-1.58	-1.94	-1.22	-	-	-
	Female	OPC-61815 16 mg	37	-1.08	-1.39	-0.77	-0.24	-0.65	0.18
		Tolvaptan 15 mg	47	-0.84	-1.12	-0.57	-	-	-
Age	< 65	OPC-61815 16 mg	26	-3.10	-4.33	-1.87	-1.14	-3.23	0.95
		Tolvaptan 15 mg	14	-1.96	-3.64	-0.28	-	-	-
	≥ 65	OPC-61815 16 mg	123	-1.40	-1.62	-1.19	-0.14	-0.44	0.16
		Tolvaptan 15 mg	130	-1.26	-1.47	-1.06	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, LS mean: least squares mean.

Analysis of covariance using baseline weight (before IMP administration on Day 1) as covariate.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.2.8.1-1>

表 2.7.3.6-6 最終投与時の体重 (kg) 変化量の NYHA 心機能分類, 虚血性心疾患, 心不全病型によるサブグループ解析 (ANCOVA, FAS) : 263-102-00003 試験

Subgroup	Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference			
						LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	
NYHA Class	Class I	OPC-61815 16 mg	13	-1.62	-2.26	-0.97	-0.53	-1.33	0.28
		Tolvaptan 15 mg	23	-1.09	-1.57	-0.60	-	-	-
	Class II	OPC-61815 16 mg	101	-1.31	-1.54	-1.07	0.03	-0.31	0.37
		Tolvaptan 15 mg	94	-1.34	-1.58	-1.09	-	-	-
	Class III and Class IV	OPC-61815 16 mg	35	-2.73	-3.54	-1.92	-1.04	-2.27	0.18
		Tolvaptan 15 mg	27	-1.69	-2.61	-0.77	-	-	-
Ischemic heart disease	No	OPC-61815 16 mg	113	-1.77	-2.09	-1.44	-0.37	-0.85	0.12
		Tolvaptan 15 mg	94	-1.40	-1.76	-1.04	-	-	-
	Yes	OPC-61815 16 mg	36	-1.37	-1.75	-1.00	-0.09	-0.58	0.40
		Tolvaptan 15 mg	50	-1.29	-1.60	-0.97	-	-	-
Heart failure	Right heart failure	OPC-61815 16 mg	13	-1.93	-2.66	-1.20	-0.56	-1.57	0.44
		Tolvaptan 15 mg	16	-1.37	-2.02	-0.71	-	-	-
	Left heart failure	OPC-61815 16 mg	55	-1.32	-1.71	-0.93	-0.05	-0.60	0.50
		Tolvaptan 15 mg	57	-1.27	-1.66	-0.89	-	-	-
	Bi-ventricular failure	OPC-61815 16 mg	79	-1.89	-2.28	-1.49	-0.45	-1.03	0.13
		Tolvaptan 15 mg	68	-1.44	-1.86	-1.01	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, LS mean: least squares mean.

Analysis of covariance using baseline weight (before IMP administration on Day 1) as covariate.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.2.8.2-2>

表 2.7.3.6-7 最終投与時の体重 (kg) 変化量の併用する利尿薬によるサブグループ解析 (ANCOVA, FAS) : 263-102-00003 試験

Subgroup		Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference		
							LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI
Use of loop diuretic	Monotherapy with loop diuretic	OPC-61815 16 mg	48	-1.97	-2.46	-1.47	-0.49	-1.16	0.18
		Tolvaptan 15 mg	59	-1.48	-1.93	-1.03	-	-	-
	Loop diuretic + other diuretic	OPC-61815 16 mg	10	-1.53	-1.83	-1.23	-0.24	-0.69	0.20
		Tolvaptan 15 mg	85	-1.28	-1.61	-0.96	-	-	-
Dose of loop diuretic	< 80 mg/day	OPC-61815 16 mg	13	-1.63	-1.89	-1.37	-0.30	-0.67	0.07
		Tolvaptan 15 mg	13	-1.33	-1.59	-1.07	-	-	-
	≥ 80 mg/day	OPC-61815 16 mg	14	-2.01	-3.34	-0.68	-0.25	-2.32	1.81
		Tolvaptan 15 mg	10	-1.76	-3.34	-0.19	-	-	-
Category of diuretic	Monotherapy with loop diuretic	OPC-61815 16 mg	50	-1.89	-2.38	-1.40	-0.42	-1.08	0.24
		Tolvaptan 15 mg	59	-1.47	-1.92	-1.02	-	-	-
	Loop diuretic + Thiazide diuretic	OPC-61815 16 mg	13	-0.93	-1.51	-0.36	0.69	-0.26	1.65
		Tolvaptan 15 mg	10	-1.63	-2.29	-0.96	-	-	-
	Loop diuretic + Anti-aldosterone drug	OPC-61815 16 mg	83	-1.64	-1.99	-1.29	-0.38	-0.89	0.14
		Tolvaptan 15 mg	72	-1.26	-1.64	-0.89	-	-	-
Loop diuretic + Thiazide diuretic + Anti-aldosterone drug	OPC-61815 16 mg	3	-1.15	-3.87	1.57	0.33	-4.40	5.06	
	Tolvaptan 15 mg	3	-1.48	-4.20	1.24	-	-	-	
Thiazide diuretic	No	OPC-61815 16 mg	13	-1.73	-2.02	-1.45	-0.38	-0.78	0.03
		Tolvaptan 15 mg	13	-1.36	-1.64	-1.07	-	-	-
	Yes	OPC-61815 16 mg	16	-1.11	-1.59	-0.64	0.31	-0.42	1.03
		Tolvaptan 15 mg	13	-1.42	-1.95	-0.89	-	-	-
Anti-aldosterone drug	No	OPC-61815 16 mg	63	-1.72	-2.12	-1.31	-0.24	-0.81	0.33
		Tolvaptan 15 mg	69	-1.48	-1.87	-1.09	-	-	-
	Yes	OPC-61815 16 mg	86	-1.63	-1.97	-1.29	-0.36	-0.86	0.13
		Tolvaptan 15 mg	75	-1.26	-1.63	-0.90	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, LS mean: least squares mean.

Analysis of covariance using baseline weight (before IMP administration on Day 1) as covariate.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.2.8.3-3 >

表 2.7.3.6-8 最終投与時の体重 (kg) 変化量の 1 日尿量, クレアチニン, 血漿中 AVP 濃度, アルブミンによるサブグループ解析 (ANCOVA, FAS) : 263-102-00003 試験

Subgroup	Treatment Group	n	LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	Difference			
						LS Mean	Lower 95% CI	Upper 95% CI	
Daily urine volume	< 1500 mL	OPC-61815 16 mg	69	-1.28	-1.61	-0.94	0.03	-0.43	0.49
		Tolvaptan 15 mg	81	-1.30	-1.62	-0.99	-	-	-
	≥ 1500 mL	OPC-61815 16 mg	76	-2.11	-2.51	-1.71	-0.70	-1.32	-0.09
		Tolvaptan 15 mg	57	-1.41	-1.87	-0.94	-	-	-
Creatinine	< 2 mg/dL	OPC-61815 16 mg	135	-1.67	-1.94	-1.40	-0.37	-0.76	0.03
		Tolvaptan 15 mg	124	-1.31	-1.59	-1.02	-	-	-
	≥ 2 mg/dL	OPC-61815 16 mg	14	-1.64	-2.55	-0.73	0.08	-1.11	1.27
		Tolvaptan 15 mg	20	-1.71	-2.48	-0.95	-	-	-
AVP	≤ 3.1 pg/L	OPC-61815 16 mg	129	-1.65	-1.92	-1.37	-0.28	-0.68	0.12
		Tolvaptan 15 mg	113	-1.36	-1.66	-1.07	-	-	-
	> 3.1 pg/L	OPC-61815 16 mg	20	-1.84	-2.63	-1.04	-0.50	-1.51	0.52
		Tolvaptan 15 mg	31	-1.34	-1.97	-0.71	-	-	-
Albumin	< 3 g/dL	OPC-61815 16 mg	9	-4.29	-6.39	-2.19	-1.90	-4.72	0.93
		Tolvaptan 15 mg	12	-2.39	-4.20	-0.58	-	-	-
	≥ 3 g/dL	OPC-61815 16 mg	140	-1.51	-1.74	-1.28	-0.25	-0.58	0.08
		Tolvaptan 15 mg	132	-1.26	-1.50	-1.02	-	-	-

ANCOVA: analysis of covariance, AVP: arginine vasopressin, CI: confidence interval, IMP: investigational medicinal product, LS mean: least squares mean.

Analysis of covariance using baseline weight (before IMP administration on Day 1) as covariate.

<資料番号 5.3.5.1-01 : Table 11.4.2.8.4-4>

2.7.3.7 文献

- 1 Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, Swan HJ. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (First of two parts). *N Engl J Med.*1976;295(24):1356-62.
- 2 筒井 裕之（班長）. 日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）[internet]. 一般社団法人 日本循環器学会；2018年3月23日 [2018年6月25日更新]. 接続先：
https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2017_tsutsui_h.pdf（資料番号 5.4-04）
- 3 Matsuzaki M, Hori M, Fukunami M. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Heart Failure Patients with Volume Overload Despite the Standard Treatment with Conventional Diuretics: A Phase III, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study (QUEST Study). *Cardiovasc Drugs Ther.*2011;25(Suppl 1),33-45（資料番号 5.4-21）
- 4 Ikeda Y, Ishii S, Yazaki M, Fujita T, Iida Y, Kaida T, et al. Portal congestion and intestinal edema in hospitalized patients with heart failure. *Heart Vessels.* 2018;33(7):740-51.（資料番号 5.4-18）
- 5 Arutyunov GP, Kostyukevich OI, Serov RA, Rylova NV, Bylova NA. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2008;125(2):240-5.（資料番号 5.4-19）

サムタス点滴静注用 8 mg

サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部（モジュール 2）：CTD の概要（サマリー）

2.7.4 臨床的安全性

大塚製薬株式会社

目次

目次.....	2
略号一覧.....	4
2.7.4 臨床的安全性.....	5
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	5
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験.....	5
2.7.4.1.1.2 安全性の評価.....	11
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	13
2.7.4.1.2.1 治験を中止した被験者の内訳.....	13
2.7.4.1.2.2 曝露状況.....	14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	15
2.7.4.2 有害事象.....	18
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	18
2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象.....	18
2.7.4.2.1.2 死亡.....	23
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象.....	23
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象.....	28
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析.....	29
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	34
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	34
2.7.4.3.1 臨床検査値の経時的変化.....	34
2.7.4.3.2 臨床的に重要な臨床検査値異常.....	35
2.7.4.3.3 肝障害関連の臨床検査値異常.....	36
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目.....	37
2.7.4.4.1 バイタルサイン.....	37
2.7.4.4.2 心電図.....	38
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....	39
2.7.4.5.1 内因性要因.....	39
2.7.4.5.1.1 性別の影響.....	40
2.7.4.5.1.2 年齢の影響.....	40
2.7.4.5.1.3 肝機能低下の影響.....	40
2.7.4.5.1.4 腎機能低下の影響.....	41

2.7.4.5.1.5	ベースライン時の血清ナトリウム濃度の影響.....	41
2.7.4.5.1.6	低体重の影響.....	42
2.7.4.5.2	外因性要因.....	46
2.7.4.5.3	薬物相互作用.....	46
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用.....	46
2.7.4.5.5	過量投与.....	49
2.7.4.5.6	薬物乱用.....	49
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象.....	49
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....	49
2.7.4.6	市販後データ.....	50
2.7.4.7	付録.....	51
2.7.4.7.1	実薬対照試験併合の表.....	52
2.7.4.7.2	第 III 相非盲検試験の表.....	91
2.7.4.8	文献.....	100

略号一覧

略号	省略していない表現
ACE	Angiotensin-converting enzyme アンジオテンシン変換酵素
ADPKD	Autosomal dominant polycystic kidney disease 常染色体優性多発性嚢胞腎
ALP	Alkaline phosphatase アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{24h}	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hours 投与後0時間から24時間までの濃度 - 時間曲線下面積
AUC _∞	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity 投与後0時間から∞時間までの濃度 - 時間曲線下面積
BT	Bilirubin, total 総ビリルビン
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Sciences 国際医学団体協議会
CYP	Cytochrome P450 チトクローム P450
DDI	Drug-drug interaction 薬物相互作用
DRESS	Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms 好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応
ECG	Electrocardiogram, Electrocardiography 心電図, 心電図検査
HLT	High level term 高位語
IMP	Investigational medicinal product 治験薬
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities/J ICH 国際医薬用語集日本語版
NEC	Not elsewhere classified
NPPV	Noninvasive positive pressure ventilation 非侵襲的陽圧換気
NYHA	New York Heart Association ニューヨーク心臓協会
OATP	Organic anion transporting polypeptide 有機アニオントランスポーターポリペプチド
PR	Pulse rate 脈拍数
PT	Preferred term 基本語
QTc	Corrected QT interval 心拍数補正 QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula Fridericia 式による補正 QT
SMQ	Standardized MedDRA queries MedDRA 標準検索式
TEAE	Treatment-emergent adverse event 治験薬投与開始後に発現した有害事象
ULN	Upper limits of normal 基準値上限

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

国内外で日本人を対象に実施した臨床試験 9 試験の成績に基づき、日本人における「ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留」（心不全における体液貯留、以下、心性浮腫）に対する OPC-61815 の安全性評価を行った。

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

OPC-61815 の安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4.1.1.1-1 に示す。

臨床的安全性の概要（以下、本概要）では、バソプレシン拮抗薬以外の既存の利尿薬を投与しても過剰な体液貯留が認められる心不全患者を対象に国内で実施した 3 試験、日本人健康成人を対象に実施した国内 5 試験及び海外 1 試験の計 9 試験を安全性の評価資料とした。心性浮腫患者を対象とした 3 試験のうち、第 II 相試験（263-102-00001）と第 III 相非劣性検証試験（263-102-00003）の 2 試験は、いずれもトルバプタン錠 15 mg を対照薬として OPC-61815 を 1 日 1 回 5 日間投与した、二重盲検比較試験である。OPC-61815 の安全性は、この実薬対照二重盲検試験 2 試験を併合解析した安全性成績を中心に評価した。さらに、経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者に OPC-61815 を 1 日 1 回最長 5 日間静脈内投与した際の忍容性を検討した、第 III 相非盲検試験（263-102-00004）の安全性成績も評価した。そのほかに、健康成人を対象とした第 I 相試験 6 試験（263-001-001, 263-001-001, 263-001-005, 263-102-00005, 263-102-00006, 263-102-00008）で発現した重要な有害事象についても評価した。

表 2.7.4.1.1.1-1 安全性評価に用いた試験の一覧

相又は種類	治験計画番号 (資料番号)	試験内容 (試験略名)
第 II 相試験	263-102-00001 (5.3.3.2-01)	心性浮腫患者を対象とした, 多施設共同, 実薬対照, 二重盲検, 並行群間, 臨床薬理試験 (第 II 相試験)
第 III 相試験	263-102-00003 (5.3.5.1-01)	心性浮腫患者を対象とした, 多施設共同, 実薬対照, 二重盲検, 並行群間, 検証試験 (第 III 相非劣性検証試験)
	263-102-00004 (5.3.5.2-01)	経口摂取が困難又は不可能な心性浮腫患者を対象とした, 多施設共同, 非対照, 非盲検試験 (第 III 相非盲検試験)
第 I 相試験	263- XXXX -001 (5.3.3.1-01)	健康成人を対象とした, 単施設 (日本), プラセボ対照, 二重盲検, 単回静脈内投与試験 (単回投与試験)
	263- XXXX -001 (5.3.3.1-02)	健康成人を対象とした, 単施設 (日本), プラセボ対照, 二重盲検, 反復静脈内投与試験 (反復投与試験)
	263- XXXX -005 (5.3.3.1-03)	健康成人を対象とした, 単施設 (日本), プラセボ対照, 二重盲検, 単回静脈内投与時の投与速度検討試験 (投与速度検討試験)
	263-102-00005 (5.3.4.1-01)	健康成人を対象とした, 単施設 (日本), プラセボ対照及びモキシフロキサシン陽性対照, 二重盲検, 4 期クロスオーバー試験 (QT/QTc 評価試験)
	263-102-00006 (5.3.3.1-04)	健康成人を対象とした, 単施設 (英国), 非盲検, 非対照, ¹⁴ C-OPC-61815 を用いた薬物動態検討試験 (マスバランス試験)
	263-102-00008 (5.3.3.4-01)	健康成人を対象とした, 単施設 (日本), 非盲検, 上乗せ, OPC-61815 とリファンピシンの薬物相互作用試験 (DDI 試験)

心性浮腫患者の安全性評価に用いた試験の概観を表 2.7.4.1.1.1-2 に示す。

(1) 心性浮腫患者を対象とした実薬対照二重盲検試験

第 II 相試験 (263-102-00001) 及び第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) は, 心性浮腫患者を対象とした, 多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 並行群間, 実薬対照試験である。過剰な体液貯留により, 下肢浮腫, 肺うっ血又は頸静脈怒張が認められる 20 歳以上 85 歳以下の入院患者又は入院可能な患者を選択基準に設定した。いずれの試験も心性浮腫患者のうちトルバプタンで禁忌とされている口渴を感じない又は水分摂取困難な患者を対象から除外した。また, 急性心不全患者についても除外した。試験期間は最長 4 日間のスクリーニング期, 3 日間の導入期, 6 日間の治療期 (5 日間投与), 7~10 日間のフォローアップ期の 4 期で構成された。

(a) 第 II 相試験 (263-102-00001)

OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 又はトルバプタン 15 mg を盲検下 (ダブルダミー法) で 1 日 1 回 5 日間投与した。OPC-61815 は 1 時間かけて静脈内投与 (以下, 1 時間投与) した。トルバプタン 15 mg 経口投与時と同程度のトルバプタン曝露量が得られる OPC-61815 の用量を探索した。

(b) 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003)

OPC-61815 16 mg 又はトルバプタン 15 mg を盲検下 (ダブルダミー法) で 1 日 1 回 5 日間投与した。OPC-61815 16 mg (1 時間投与) のトルバプタン 15 mg に対する非劣性を検証した。

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

心性浮腫患者のうち経口摂取困難又は不可能な患者を対象とした、多施設共同、無作為化、非盲検試験である。OPC-61815 (1 時間投与) を 1 日 1 回最長 5 日間投与したときの忍容性を確認する目的で実施した。治験責任又は分担医師により経口摂取が困難又は不可能と判断された (絶飲食管理が必要と判断された場合を含む) 20 歳以上 85 歳以下の入院患者又は入院可能な患者を選択基準に設定した。試験期間はスクリーニング期 1 日、最長 6 日間の治療期 (最長 5 日間投与)、7~10 日間のフォローアップ期の 3 期で構成された。治療期では、OPC-61815 8 mg を開始用量として、増量基準 (表 2.7.3.1.2-3, 表 2.7.3.1.2-4 参照) を基に効果不十分かつ安全性に問題がないことを確認後に、第 III 相非劣性検証試験の用量 16 mg に増量した。16 mg へ増量後に高ナトリウム血症、脱水、口渇などの水利尿作用に基づく有害事象が新たに発現又は悪化し、減量が必要と判断された場合は、8 mg へ減量した。減量後の 16 mg への再増量は不可とした。なお、治験薬の投与期間は最長 5 日間とし、「うっ血性所見がすべて消失し、体液貯留のさらなる改善が必要ない」又は「経口摂取のみで体液管理が可能」と判断された場合には、投与期間が 5 日未満でも投与を終了した。

(3) 健康成人を対象とした第 I 相試験

健康成人を対象とした第 I 相試験 6 試験の内訳は、単回投与試験 (263-■■-001)、反復投与試験 (263-■■-001)、投与速度検討試験 (263-■■-005)、QT/QTc 評価試験 (263-102-00005)、マスバランス試験 (263-102-00006)、及び DDI 試験 (263-102-00008) である。なお、第 I 相試験では試験ごとに OPC-61815 の投与速度が異なっており、単回投与試験が 5 分間投与、反復投与試験が 1 分間投与であった。投与速度検討試験では、OPC-61815 を 2 時間、5 分間、1 分間と投与速度を変えて静脈内投与した。その他の QT/QTc 評価試験、マスバランス試験、DDI 試験については、第 II 相及び第 III 相試験と同じ 1 時間投与で実施した (2.7.3.4 参照)。

表 2.7.4.1.1.1-2 安全性評価に用いた試験の概観

試験の種類	試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	対象	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 (特に記載がなければ注射剤、括弧内は静脈内 投与の投与時間)	投与 期間	安全性解析 対象例数
有効性及び安全性試験							
第III相 試験	263-102-00003 5.3.5.1-01 (日本) (評価資料)	心性浮腫患者	有効性，安全性， 薬物動態，薬力学的 作用	多施設共同，無作為化， 二重盲検，実薬対照（ト ルバプタン錠），ダブル ダミー，並行群間，非劣 性検証	OPC-61815：16 mg プラセボ 1日1回静脈内（1時間）投与 トルバプタン錠：15 mg プラセボ錠 1日1回経口投与	5日間	計294例 OPC-61815：149例 トルバプタン：145 例
	263-102-00004 5.3.5.2-01 (日本) (評価資料)	経口摂取困 難又は不可 能な心性浮 腫患者	安全性，薬力学的 作用，有効性	多施設共同，非盲検，非 対照	OPC-61815：開始用量8 mg（増量基準を基に Day 2 又は Day 3 に16 mgへ増量） 1日1回静脈内（1時間）投与	最長 5日間	計45例 8 mg 継続例：38例 16 mg 増量例：7例

表 2.7.4.1.1.1-2 安全性評価に用いた試験の概観（続き）

試験の種類	試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	対象	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 (特に記載がなければ注射剤、括弧内 は静脈内投与の投与時間)	投与期間	安全性解析 対象例数
臨床薬物動態試験							
第 I 相 試験	263- ■■ -001 5.3.3.1-01 (日本) (評価資料)	健康成人 男性	薬物動態, 薬力学的 作用, 安全性	単施設, 無作為化, 二重盲 検, プラセボ対照	OPC-61815 : 0.3 mg , 1 mg , 3 mg , 7.5 mg, 15 mg, 30 mg プラセボ 1 日 1 回静脈内 (5 分間) 投与	単回投与	計 : 54 例 0.3 mg : 6 例 1 mg : 6 例 3 mg : 6 例 7.5 mg : 6 例 15 mg : 6 例 30 mg : 6 例 プラセボ : 18 例
	263- ■■ -001 5.3.3.1-02 (日本) (評価資料)	健康成人 男性	薬物動態, 薬力学的 作用, 安全性	単施設, 無作為化, 二重盲 検, プラセボ対照	OPC-61815 : 1.25 mg, 5 mg, 20 mg プラセボ 1 日 1 回静脈内 (1 分間) 投与	単回投与後 1 日休薬 し, 1 日 1 回 7 日間	計 : 36 例 1.25 mg : 9 例 5 mg : 9 例 20 mg : 9 例 プラセボ : 9 例
	263- ■■ -005 5.3.3.1-03 (日本) (評価資料)	健康成人 男性	薬物動態, 薬力学的 作用, 安全性 (投与速度検討)	単施設, 無作為化, 二重盲 検, プラセボ対照, 交叉法 (2 用量, 3 用法 3 期)	OPC-61815 : 7.5 mg, 15 mg プラセボ 1 日 1 回静脈内 (I 期 2 時間, II 期 5 分間, III 期 1 分間) 投与	各期に単回投与 各期の間は 2 日間休 薬 (計 3 回投与)	計 : 18 例 7.5 mg : 6 例 15 mg : 6 例 プラセボ : 6 例
	263-102-00006 5.3.3.1-04 (英国) (評価資料)	健康成人 男性	マスバランス, 薬 物動態, 安全性	単施設, 非盲検	¹⁴ C-OPC-61815 : 16 mg 1 日 1 回静脈内 (1 時間) 投与	単回投与	8 例

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.1.1.1-2 安全性評価に用いた試験の概観（続き）

試験の種類	試験番号 添付資料番号 (実施国) (資料の取扱い)	対象	試験の目的	試験デザイン	用量及び投与方法 (特に記載がなければ注射剤, 括弧内は静脈内投与の投与時間)	投与期間	安全性解析 対象例数
	263-102-00008 5.3.3.4-01 (日本) (評価資料)	健康成人 男性	薬物相互作用, 安全性	単施設, 非盲検, 上乘せ	OPC-61815 : 4 mg 1日1回静脈内 (1時間) 投与 リファンシピンカプセル : 600 mg 1日1回経口投与	各期に単回投与 各期の間は2日間以上 休薬 (計2回投与)	14例
第II相 試験	263-102-00001 5.3.3.2-01 (日本) (評価資料)	心性浮腫 患者	薬物動態, 薬力学的 作用, 安全性, 有効性 (用量探索)	多施設共同, 無作為化, 二重盲検, 実薬対照 (トル バプタン錠), ダブル ダミー, 並行群間	OPC-61815 : 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg プラセボ 1日1回静脈内 (1時間) 投与 トルバプタン錠 : 15 mg プラセボ錠 1日1回経口投与	5日間	計 : 60例 OPC-61815 : 48例 2 mg : 13例 4 mg : 12例 8 mg : 12例 16 mg : 11例 トルバプタン : 12例
臨床薬力学試験							
第I相 試験	263-102-00005 5.3.4.1-01 (日本) (評価資料)	健康成人 男性	QT/QTc 評価	単施設, 無作為化, 二重 盲検, プラセボ対照及び モキシフロキサシン陽性 対照, 4期クロスオーバー	OPC-61815 : 16 mg, 32 mg プラセボ 1日1回静脈内 (1時間) 投与 モキシフロキサシン錠 : 400 mg 1日1回経口投与	各期に単回投与 各期の間は6日間以上 休薬 (計4回投与)	48例

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1.1.2 安全性の評価

(1) 安全性成績の提示

心性浮腫患者を対象とした5日間の実薬対照二重盲検試験の第II相試験(263-102-00001)と第III相非劣性検証試験(263-102-00003)の2試験は、試験デザイン(被験者、投与期間等)が類似していることから、2試験の安全性データを併合し、併合解析の結果を示した(以下、実薬対照試験併合)。第III相非盲検試験(263-102-00004)の結果は、患者層が上記2試験と異なるため、併合せず安全性成績を示した。健康成人を対象とした6試験(263-■■-001, 263-■■-001, 263-■■-005, 263-102-00005, 263-102-00006, 263-102-00008)の結果は、本概要では死亡及び重篤な有害事象の安全性情報を示した。

(2) 安全性のデータセット

心性浮腫の実薬対照試験併合(263-102-00001, 263-102-00003 併合)及び第III相非盲検試験(263-102-00004)では、治験薬を1回以上投与された被験者を安全性解析対象とした。「実薬対照試験併合」での安全性解析対象例数は、354例、第III相非盲検試験では、45例であった。健康成人を対象とした6試験では、治験薬が1回以上投与され、投与後の安全性に関するデータが得られた被験者を安全性解析対象とした(解析対象例数は各試験の「2.7.6 個々の試験のまとめ」参照)。

(3) 安全性の評価方法

安全性評価のための主要な試験を含む「実薬対照試験併合」及び「第III相非盲検試験」で用いた、主な安全性評価項目及び方法の概略を示した。

「実薬対照試験併合」(263-102-00001, 263-102-00003 併合)では、OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mgを投与された被験者(OPC-61815注射剤とプラセボ錠を投与された被験者)全体での結果と推奨用量のOPC-61815 16 mg群及びトルバプタン 15 mg群(プラセボ注射剤とトルバプタン錠 15 mgを投与された被験者)で比較した結果を中心に記載した。また、用量別有害事象では、OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg群, トルバプタン 15 mg群の結果を示した。

「第III相非盲検試験」では、OPC-61815 8 mg又は16 mgを投与された被験者全体での結果を中心に記載した。本概要では、16 mgへの増量有無別有害事象の解析結果も記載した。

なお、健康成人を対象とした6試験で用いた安全性評価項目及び方法は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び治験総括報告書に記載した。

(a) 有害事象

すべての試験で、同意取得以降に発現又は悪化した事象を収集したが、本概要では、治験薬投与開始後に発現又は悪化した事象を有害事象として評価した。重症度は、軽度、中等度、高度の3段階で判定した。有害事象と治験薬との関連性を、「関連性はある(Related)」, 「関連性はない(Not Related)」の2分類で判断した。「関連性はある」と判断された有害事象を、副作用(治験薬との関連性が否定できない有害事象)とした。

治験責任医師等により報告された有害事象は、MedDRA/J version 23.0を用いて読替えた。

集計には、有害事象、重症度別有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、及び治験薬の投与中止に至った有害事象について、全事象、器官別大分類別、及び基本語別に発現割合を求めた。なお、同一被験者で同一期に、同一事象が複数回発現した場合は重症度の高い方を用いることとした。また、副作用についても同様に集計した。

心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）での有害事象の評価では、下記に示す内因性要因及び注目すべき有害事象も検討した。

- 内因性要因の検討
性別、年齢別（65歳未満、以上）、肝機能別〔ベースライン時の血清アルブミン濃度（3 g/dL 未満、以上）〕、腎機能別〔ベースライン時の血清クレアチニン濃度（2 mg/dL 未満、以上）〕、ベースライン時の血清ナトリウム濃度別（135 mEq/L 未満、以上）で、有害事象の発現割合をサブグループ解析し、内因性要因の検討を行った。
- 注目すべき有害事象
OPC-61815 の薬理作用又は class effect から下記の有害事象のリスクがある。そこで、下記事象を定義し集計した（定義は資料番号 5.3.5.3-01, 表 7.1-1 に示した）。
 - 高ナトリウム血症関連の有害事象
 - 急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象
 - 水利尿作用関連の有害事象
 - 高カリウム血症関連の有害事象
 - 肝機能障害関連の有害事象
 - 腎機能障害関連の有害事象
 - 血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象
 - 心室細動・心室頻拍関連の有害事象
 - 注入反応関連の有害事象

(b) 臨床検査

中央臨床検査機関で集中測定した血液学的検査、血液生化学検査、尿検査を評価に用いた。また、心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）では、臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合、及び薬物性肝障害に関連する臨床検査値の変動が認められた被験者の割合を求めた。基準はそれぞれ資料番号 5.3.5.3-01, 表 7.2-1, 表 7.2-2, 表 7.3-1 に示した。

(c) バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）

収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温を測定した。心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）では、臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号 5.3.5.3-01, 表 7.4-1 参照）。

(d) 心電図

各実施医療機関で適切に保守点検された心電計を用いて、12誘導心電図検査を実施した。

心電図パラメータは心電図中央判読機関が測定した。心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）では、臨床的に重要な変動が認められた被験者の割合を求めた（基準：資料番号 5.3.5.3-01, 表 7.5-1 参照）。また、QTcF について、カテゴリカル解析を行った。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 治験を中止した被験者の内訳

(1) 実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）

心性浮腫の実薬対照試験併合での被験者の内訳を表 2.7.4.1.2.1-1 に、中止理由を表 2.7.4.1.2.1-2 に示す。

実薬対照試験併合で、無作為割付けされた被験者は全体で 355 例であり、このうち OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群（以下、トルバプタン群）に無作為割付けされた被験者の内訳は、それぞれ 161 例及び 157 例であった。治験の完了及び中止の割合に関して特に問題となる群間差は認められなかった。中止例の割合（無作為割付けされた被験者に対する割合）は、OPC-61815 群全体で 8.6%（17/198 例）、16 mg 群で 9.3%（15/161 例）であり、主な中止理由はいずれも「有害事象」（OPC-61815 群全体 5.6%、OPC-61815 16 mg 群 5.6%）であった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-1.2 参照）。トルバプタン群では、中止例の割合は 8.3%（13/157 例）であり、主な中止理由は「有害事象」（3.8%）であった。

表 2.7.4.1.2.1-1 被験者の内訳（実薬対照試験併合）

Subjects	OPC-61815					Tolvaptan	Total
	2 mg N (%) ^b	4 mg N (%) ^b	8 mg N (%) ^b	16 mg N (%) ^b	All ^a N (%) ^b	15 mg N (%) ^b	N (%) ^b
Randomized	13	12	12	161	198	157	355
IMP administered	13 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	160 (99.4)	197 (99.5)	157 (100.0)	354 (99.7)
Completed	13 (100.0)	10 (83.3)	12 (100.0)	146 (90.7)	181 (91.4)	144 (91.7)	325 (91.5)
Discontinued	0 (0.0)	2 (16.7)	0(0.0)	15 (9.3)	17 (8.6)	13 (8.3)	30 (8.5)

IMP: investigational medicinal product

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

^b Percentages are based on the number of randomized subjects.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-1.1>

表 2.7.4.1.2.1-2 治験を中止した被験者の中止理由（実薬対照試験併合）

	OPC-61815 16 mg (N=161)	Tolvaptan 15 mg (N=157)	Total (N=355)
Subjects	n (%)	n (%)	n (%)
Randomized	161	157	355
Completed	146 (90.7)	144 (91.7)	325 (91.5)
Discontinued	15 (9.3)	13 (8.3)	30 (8.5)
Adverse event	9 (5.6)	6 (3.8)	17 (4.8)
- AST/ALT is increased to 3 times ULN or higher	1 (0.6)	2 (1.3)	3 (0.8)
- Serum or plasma sodium increased by 12 mEq/L or more within 24 hr after start of IMP administration	3 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.1)
- Serum or plasma sodium increased to 155 mEq/L or higher	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
- Other	4 (2.5)	3 (1.9)	9 (2.5)
Withdrawal by subject	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (0.6)
Protocol deviation	4 (2.5)	2 (1.3)	6 (1.7)
Physician decision	2 (1.2)	3 (1.9)	5 (1.4)

ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, IMP: investigational medicinal product, ULN: upper limits of normal

Note: Percentages are based on the number of randomized subjects.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-1.2>

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

経口摂取困難又は不可能な心性浮腫患者の第 III 相非盲検試験では、45 例に治験薬が投与され、91.1% (41/45 例) が治験薬投与を完了した。このうち 34 例 (75.6%) が治験実施計画書の早期終了の規定 (2.7.3.1.5 参照) に該当したため、投与期間 5 日未満での完了例であった。中止例の割合は、8.9% (4/45 例) であり、中止理由の内訳は、「医師の判断 (有害事象以外) 」 (2 例)、「有害事象」、及び「その他 (医学的事由以外) 」 (各 1 例) であった (表 2.7.6.4.2-2 参照)。

2.7.4.1.2.2 曝露状況

(1) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での治験薬の曝露状況を表 2.7.4.1.2.2-1 に示す。

OPC-61815 は全体で 197 例に投与され、このうち 81.2% (160/197 例) の被験者に 16 mg が投与された。トルバプタン 15 mg は 157 例に投与された。治験薬の平均投与期間は、OPC-61815 群全体、OPC-61815 16 mg 群、トルバプタン 15 mg 群のいずれでも 4.8 日であり、ほとんど (93.2%) の被験者で曝露期間は 5 日間であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-1.4 参照)。

表 2.7.4.1.2.2-1 治験薬の曝露状況（実薬対照試験併合）

	OPC-61815					Tolvaptan	Total
	2 mg (N = 13)	4 mg (N = 12)	8 mg (N = 12)	16 mg (N = 160)	All ^a (N = 197)	15 mg (N = 157)	(N=354)
Extent of exposure							
Duration of exposure (Days)							
n	13	12	12	160	197	157	354
Mean	5.0	4.7	5.0	4.8	4.8	4.8	4.8
SD	0.0	0.8	0.0	0.8	0.8	0.8	0.8
Min, Max	5.0, 5.0	3.0, 5.0	5.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0	1.0, 5.0
Duration of exposure							
1 day	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	6 (3.8%)	6 (3.0%)	5 (3.2%)	11 (3.1%)
2 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.3%)	3 (0.8%)
3 days	0 (0.0%)	2 (16.7%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	3 (1.5%)	4 (2.5%)	7 (2.0%)
4 days	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	1 (0.5%)	2 (1.3%)	3 (0.8%)
5 days	13 (100.0%)	10 (83.3%)	12 (100.0%)	151 (94.4%)	186 (94.4%)	144 (91.7%)	330 (93.2%)

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-1.3>

(2) 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

第 III 相非盲検試験での OPC-61815 投与例 45 例の平均投与期間は 2.4 日（中央値は 2.0 日）であった。投与期間別の被験者の割合は、5 日間投与した被験者は 15.6%（7/45 例）、3 日間投与した被験者は 13.3%（6/45 例）であり、多くの被験者が 3 日未満 [「2 日間」40.0%（18/45 例）、「1 日間」28.9%（13/45 例）] であった。16 mg への増量有無別の被験者の割合は、増量しなかった被験者（開始用量 8 mg を最後まで継続投与、以下、8 mg 継続例）が 38 例、増量した被験者（以下、16 mg 増量例）が 7 例であった。なお、16 mg 増量例のうち Day 2 に増量した被験者は 7/7 例であり、すべての被験者が投与開始翌日に増量していた。16 mg 増量後に 8 mg へ減量した被験者は認められなかった（表 2.7.6.4.2-23，表 2.7.6.4.2-24，表 2.7.6.4.2-25 参照）。

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 実薬対照試験併合（263-102-00001，263-102-00003 併合）

実薬対照試験併合での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1.3-1 に示す。

安全性解析対象例 354 例（OPC-61815 群全体 197 例，トルバプタン 15 mg 群 157 例）全体での男性の割合は 70.9%，平均年齢は 74.7 歳であった。心不全の状態では，NYHA 心機能分類はクラス II（66.7%）及びクラス III（21.5%）の被験者の割合が高かった。うっ血性所見は，下肢浮腫ありの被験者の割合が 79.4%（うち 61.3%が軽度），肺うっ血ありの被験者の割合が 81.9%（うち 66.4%が軽度）であった。合併症の疾患別にみると，不整脈は 82.8%，高血圧症は 73.4%，腎機能障害は 54.0%，糖尿病は 42.9%，狭心症は 19.2%の被験者が有していた。併用利尿薬については，ループ利尿薬単独が 35.9%，ループ利尿薬とそれ以外の利尿薬との併用ありが 64.1%であり，ループ利尿薬以外の利尿薬では抗アルドステロン薬との併用が 55.4%で多かった。利尿薬以外では，β遮断薬 74.6%，アンジオテンシン受容体拮抗薬 36.7%，ACE 阻害薬 28.2%，ジギタリス製剤 5.6%が併用されていた。OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群（以下，トルバプ

タン群) で5%以上の差が認められた項目は、性別(男性の割合:OPC-61815 16 mg 群 75.0%, トルバプタン群 68.8%, 以下同順), 年齢別(年齢 65 歳以上の割合: 83.8%, 90.4%), NYHA 心機能分類別クラス I の被験者の割合(9.4%, 14.6%), うっ血性所見の下肢浮腫(軽度)の被験者の割合(64.4%, 58.0%), クレアチニン値(2 mg/dL 以上の被験者の割合: 9.4%, 14.6%), 併用利尿薬別(ループ利尿薬単独の割合: 31.9%, 39.5%, ループ利尿薬とそれ以外の利尿薬の割合: 68.1%, 60.5%, 抗アルドステロン薬の割合: 58.8%, 53.5%, ACE 阻害薬の割合: 31.3%, 24.8%, アンジオテンシン受容体拮抗薬の割合: 35.0%, 40.8%)であった。その他の項目では OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン群の人口統計学的特性及びその他の特性は同様であった。

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性(実薬対照試験併合)

Treatment group		OPC-61815		Tolvaptan	Total
		16 mg (N = 160)	All ^a (N = 197)	15 mg (N = 157)	(N = 354)
Sex [n (%)]	Male	120 (75.0%)	143 (72.6%)	108 (68.8%)	251 (70.9%)
	Female	40 (25.0%)	54 (27.4%)	49 (31.2%)	103 (29.1%)
Age (years)	Mean	74.3	74.1	75.3	74.7
	Median	78.0	77.0	78.0	77.0
	SD	10.0	10.0	8.2	9.2
	Min, Max	40, 85	40, 85	47, 85	40, 85
Age [n (%)]	20-29	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	30-39	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	40-49	8 (5.0%)	10 (5.1%)	1 (0.6%)	11 (3.1%)
	50-59	6 (3.8%)	8 (4.1%)	11 (7.0%)	19 (5.4%)
	60-69	24 (15.0%)	28 (14.2%)	15 (9.6%)	43 (12.1%)
	70-79	60 (37.5%)	78 (39.6%)	74 (47.1%)	152 (42.9%)
	80-85	62 (38.8%)	73 (37.1%)	56 (35.7%)	129 (36.4%)
	≥65	134 (83.8%)	165 (83.8%)	142 (90.4%)	307 (86.7%)
Weight (kg) ^b	Mean	63.1	62.4	61.0	61.8
	Median	62.0	61.4	60.2	60.9
	SD	14.5	14.2	13.5	13.9
	Min, Max	36.5, 106.6	36.5, 106.6	33.3, 91.4	33.3, 106.6
NYHA Class	Class I	15 (9.4%)	17 (8.6%)	23 (14.6%)	40 (11.3%)
	Class II	109 (68.1%)	133 (67.5%)	103 (65.6%)	236 (66.7%)
	Class III	35 (21.9%)	46 (23.4%)	30 (19.1%)	76 (21.5%)
	Class IV	1 (0.6%)	1 (0.5%)	1 (0.6%)	2 (0.6%)
Lower limb edema	None	29 (18.1%)	36 (18.3%)	37 (23.6%)	73 (20.6%)
	Mild	103 (64.4%)	126 (64.0%)	91 (58.0%)	217 (61.3%)
	Moderate	22 (13.8%)	25 (12.7%)	20 (12.7%)	45 (12.7%)
	Severe	6 (3.8%)	10 (5.1%)	9 (5.7%)	19 (5.4%)
Pulmonary congestion	None	31 (19.4%)	39 (19.8%)	25 (15.9%)	64 (18.1%)
	Mild	103 (64.4%)	127 (64.5%)	108 (68.8%)	235 (66.4%)
	Moderate	25 (15.6%)	30 (15.2%)	24 (15.3%)	54 (15.3%)
	Severe	1 (0.6%)	1 (0.5%)	0 (0.0%)	1 (0.3%)

表 2.7.4.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（実薬対照試験併合）（続き）

Treatment group		OPC-61815		Tolvaptan	Total
		16 mg (N = 160)	All ^a (N = 197)	15 mg (N = 157)	(N = 354)
Jugular venous distention	No	102 (63.8%)	118 (59.9%)	93 (59.2%)	211 (59.6%)
	Yes	58 (36.3%)	79 (40.1%)	64 (40.8%)	143 (40.4%)
Hepatomegaly	No	147 (91.9%)	180 (91.4%)	146 (93.0%)	326 (92.1%)
	Yes	13 (8.1%)	17 (8.6%)	11 (7.0%)	28 (7.9%)
Creatinine	<2 mg/dL	145 (90.6%)	174 (88.3%)	134 (85.4%)	308 (87.0%)
	≥2 mg/dL	15 (9.4%)	23 (11.7%)	23 (14.6%)	46 (13.0%)
Albumin	<3 g/dL	11 (6.9%)	14 (7.1%)	14 (8.9%)	28 (7.9%)
	≥3 g/dL	149 (93.1%)	183 (92.9%)	143 (91.1%)	326 (92.1%)
Complication	No	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	Yes	160 (100.0%)	197 (100.0%)	157 (100.0%)	354 (100.0%)
Hypertension	No	42 (26.3%)	56 (28.4%)	38 (24.2%)	94 (26.6%)
	Yes	118 (73.8%)	141 (71.6%)	119 (75.8%)	260 (73.4%)
Angina pectoris	No	131 (81.9%)	159 (80.7%)	127 (80.9%)	286 (80.8%)
	Yes	29 (18.1%)	38 (19.3%)	30 (19.1%)	68 (19.2%)
Diabetes mellitus	No	95 (59.4%)	114 (57.9%)	88 (56.1%)	202 (57.1%)
	Yes	65 (40.6%)	83 (42.1%)	69 (43.9%)	152 (42.9%)
Renal impairment	No	75 (46.9%)	87 (44.2%)	76 (48.4%)	163 (46.0%)
	Yes	85 (53.1%)	110 (55.8%)	81 (51.6%)	191 (54.0%)
Arrhythmia	No	27 (16.9%)	34 (17.3%)	27 (17.2%)	61 (17.2%)
	Yes	133 (83.1%)	163 (82.7%)	130 (82.8%)	293 (82.8%)
Concomitant Medications Used on the First Day of Trial Drug Administration					
Use of Loop diuretic	Monotherapy with loop diuretic	51 (31.9%)	65 (33.0%)	62 (39.5%)	127 (35.9%)
	Loop diuretic + Other diuretic	109 (68.1%)	132 (67.0%)	95 (60.5%)	227 (64.1%)
Diuretics Other Than Loop Diuretics					
Use of Thiazide diuretic		16 (10.0%)	18 (9.1%)	15 (9.6%)	33 (9.3%)
Use of Anti-aldosterone drug		94 (58.8%)	112 (56.9%)	84 (53.5%)	196(55.4%)
Drugs for Heart Failure Other Than Diuretics					
Use of Digitalis product		7 (4.4%)	13 (6.6%)	7 (4.5%)	20 (5.6%)
Use of ACE inhibitor		50 (31.3%)	61 (31.0%)	39 (24.8%)	100 (28.2%)
Use of Beta blocker		120 (75.0%)	149 (75.6%)	115 (73.2%)	264 (74.6%)
Use of Angiotensin receptor blocker		56 (35.0%)	66 (33.5%)	64 (40.8%)	130 (36.7%)

ACE: angiotensin-converting enzyme, IMP: investigational medicinal product, NYHA: New York Heart Association

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

^b Weight at screening.

Note: Baseline is defined as run-in period for congestive symptoms.

Note: Baseline is defined as day 1 before IMP administration for creatinine, albumin.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-2.1, CT-AC-2.3, CT-AC-2.4, CT-AC-2.5>

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験の安全性解析対象例 45 例全体での男性の割合は 51.1%，平均年齢は 73.7 歳であった。心不全の状態では，NYHA 心機能分類は，クラス IV (64.4%) 及びクラス III (26.7%) の被験者の割合が高かった。うっ血性所見別にみると，下肢浮腫ありの被験者の割合は 84.4% (うち軽度が 44.4%，中等度が 26.7%)，肺うっ血ありの被験者の割合は 97.8% (うち中等度が 51.1%，高度が 28.9%) であった。また本試験では，患者による呼吸困難の評価で 80.0% の被験者が「症状あり」であった。夜間発作性呼吸困難ありの被験者の割合は 64.4%，起座呼吸ありの被験者の割合は 73.3%，呼吸困難症状の軽減のため NPPV (非侵襲的陽圧換気) を使用している被験者の割合は 57.8% であった。合併症の疾患別では，高血圧症は 80.0%，不整脈は 66.7%，腎機能障害は 31.1%，糖尿病は 26.7%，狭心症は 17.8% の被験者が有していた (表 2.7.6.4.2-3，表 2.7.6.4.2-4，資料番号 5.3.5.2-01，Table 11.2-3，CT-3.2.4 参照)。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

2.7.4.2.1.1 比較的良好にみられる有害事象

(1) 有害事象の要約

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

心性浮腫の実薬対照試験併合での有害事象の要約を表 2.7.4.2.1.1-1 に示す。

実薬対照試験併合で死亡例はなかった。OPC-61815 群全体で，有害事象は 55.3% (109/197 例)，副作用は 25.9% (51/197 例) に発現した。重篤な有害事象が 3.6% (7/197 例)，治験薬投与中止に至った有害事象が 5.1% (10/197 例) に発現した。OPC-61815 16 mg 群での有害事象発現割合は，OPC-61815 群全体の結果とほぼ同様であった。

トルバプタン 15 mg 群で，有害事象は 60.5% (95/157 例)，副作用は 31.2% (49/157 例) に発現した。重篤な有害事象が 3.2% (5/157 例)，治験薬投与中止に至った有害事象が 3.8% (6/157 例) に発現した。

表 2.7.4.2.1.1-1 有害事象の要約（実薬対照試験併合）

	OPC-61815					Tolvaptan
	2 mg (N=13) n (%) ^b	4 mg (N=12) n (%) ^b	8 mg (N=12) n (%) ^b	16 mg (N=160) n (%) ^b	All ^a (N=197) n (%) ^b	15 mg (N=157) n (%) ^b
Number of:						
Subjects with TEAEs	7 (53.8)	7 (58.3)	4 (33.3)	91 (56.9)	109 (55.3)	95 (60.5)
Subjects with IMP-related TEAEs	2 (15.4)	2 (16.7)	0 (0.0)	47 (29.4)	51 (25.9)	49 (31.2)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects with serious TEAEs	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	6 (3.8)	7 (3.6)	5 (3.2)
Subjects with severe TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)	6 (3.0)	2 (1.3)
Subjects with discontinuation of IMP due to AE	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	8 (5.0)	10 (5.1)	6 (3.8)

AE: adverse event, IMP: investigational medicinal product, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

^b Percentages are based on the number of subjects in safety analysis set.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.1>

(b) 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

第 III 相非盲検試験での有害事象の発現割合は 77.8%（35/45 例），副作用の発現割合は 13.3%（6/45 例）であった。死亡例はなく，重篤な有害事象が 4.4%（2/45 例），治験薬投与中止に至った有害事象が 2.2%（1/45 例）に発現した（資料番号 5.3.5.2-01，Table 12.2.1-1 参照）。

(2) 基本語別有害事象

(a) 実薬対照試験併合（263-102-00001，263-102-00003 併合）

実薬対照試験併合の OPC-61815 群全体で 5%以上に発現した有害事象は，口渴，脱水 [各 7.6%（15/197 例）]，便秘，及び高カリウム血症 [各 5.1%（10/197 例）] であった。OPC-61815 群全体で 5%以上に発現した副作用は，口渴 [6.6%（13/197 例）] 及び脱水 [5.1%（10/197 例）] であった（資料番号 5.3.5.3-01，CT-AC-3.2.1，CT-AC-3.2.2 参照）。

実薬対照試験併合の OPC-61815 16 mg 群又はトルバプタン 15 mg 群（以下，トルバプタン群）のいずれかで 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2.1.1-2 に，副作用を表 2.7.4.2.1.1-3 に示す。

有害事象の発現割合は，OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン群で同程度であり，OPC-61815 16 mg 群 56.9%（91/160 例），トルバプタン群 60.5%（95/157 例）であった。OPC-61815 16 mg 群で 5%以上に発現した有害事象は，脱水，口渴，高カリウム血症，及び便秘の 4 事象であった。このうち OPC-61815 16 mg 群の発現割合がトルバプタン群より高かった有害事象は，脱水（OPC-61815 16 mg 群 9.4%，トルバプタン群 3.8%，以下同順）及び高カリウム血症（5.6%，1.9%）であった。トルバプタン群で 5%以上に発現した有害事象は，口渴，便秘，及び口内乾燥の 3 事象であった。このうちトルバプタン群の発現割合の方が高かった有害事象は口渴（8.1%，10.2%）及び口内乾燥（2.5%，5.1%）であった。便秘（5.6%，5.7%）の発現割合は投与群間で同程度であった。

副作用は，OPC-61815 16 mg 群 29.4%（47/160 例），トルバプタン群 31.2%（49/157 例）に発

現し、投与群間で同程度であった。OPC-61815 16 mg 群で 5%以上に発現した副作用は、口渇 (8.1%, 9.6%) 及び脱水 (6.3%, 3.8%) であった。トルバプタン群で 5%以上に発現した副作用は口渇 (8.1%, 9.6%) 及び口内乾燥 (2.5%, 5.1%) であった。

表 2.7.4.2.1.1-2 OPC-61815 16 mg 群又はトルバプタン群のいずれかで 5%以上に発現した有害事象 (実薬対照試験併合)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N= 157) n (%)
Subject with any TEAEs	91 (56.9)	95 (60.5)
一般・全身障害および投与部位の状態		
口渇	13 (8.1)	16 (10.2)
代謝および栄養障害		
脱水	15 (9.4)	6 (3.8)
高カリウム血症	9 (5.6)	3 (1.9)
胃腸障害		
便秘	9 (5.6)	9 (5.7)
口内乾燥	4 (2.5)	8 (5.1)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA v23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.3.1>

表 2.7.4.2.1.1-3 OPC-61815 16 mg 群又はトルバプタン群のいずれかで 5%以上に発現した副作用 (実薬対照試験併合)

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N= 157) n (%)
Subject with any TEAEs	47 (29.4)	49 (31.2)
一般・全身障害および投与部位の状態		
口渇	13 (8.1)	15 (9.6)
代謝および栄養障害		
脱水	10 (6.3)	6 (3.8)
胃腸障害		
口内乾燥	4 (2.5)	8 (5.1)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.3.2>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験で 10%以上に発現した有害事象は、便秘 [26.7% (12/45 例)] 及び肝機能異常 [11.1% (5/45 例)] であった。その他に 5%以上に発現した有害事象として、低カリウム血症、尿路感染、不眠症 [各 8.9% (4/45 例)], 心室性頻脈, 及び譫妄 [各 6.7% (3/45 例)] が認められた (表 2.7.6.4.2-26 参照)。副作用は口内乾燥が 2 例 (4.4%) 認められた以外はい

いずれも1例の発現であった（表 2.7.6.4.2-27 参照）。

(3) 重症度別有害事象

(a) 実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）

実薬対照試験併合での高度と判定された有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.1-4 に示す。

高度と判定された有害事象の発現割合は、OPC-61815 群全体では 3.0%（6/197 例）であり、いずれの事象も 0.5%（1/197 例）であった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.5.1 参照）。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 3.8%（6/160 例）、トルバプタン 15 mg 群（以下、トルバプタン群）1.3%（2/157 例）であり、OPC-61815 16 mg 群の方が高かった。OPC-61815 16 mg 群で認められた高度と判定された有害事象はいずれの事象も1例の発現で、高カリウム血症、心不全、心房細動、急性心不全、敗血症、及び胃前庭部毛細血管拡張症、トルバプタン群では、僧帽弁閉鎖不全症及び脳梗塞であった。このうち OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症のみ、副作用と判断された（表 2.7.4.7.1-3 参照）。

重症度別の有害事象及び副作用の発現割合は、資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.4.1, CT-AC-3.4.2 に示した。

表 2.7.4.2.1.1-4 高度と判定された有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N=157) n (%)
Subject with any TEAEs	6 (3.8)	2 (1.3)
代謝および栄養障害		
高カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)
心臓障害		
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0.0)	1 (0.6)
心不全	1 (0.6)	0 (0.0)
心房細動	1 (0.6)	0 (0.0)
急性心不全	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症		
敗血症	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害		
脳梗塞	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害		
胃前庭部毛細血管拡張症	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.5.1 >

(b) 第 III 相非盲検試験（263-102-00004）

第 III 相非盲検試験で高度と判定された有害事象の発現割合は 6.7%（3/45 例）であり、胸水、心室性頻脈、及びヘモグロビン減少（各 1/45 例）であった（表 2.7.6.4.2-32 参照）。このうち

心室性頻脈は副作用と判断された（表 2.7.6.4.2-33 参照）。

(4) 用量別有害事象

(a) 実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）

心性浮腫患者には、これまでに OPC-61815 2～16 mg が投与された。心性浮腫の実薬対照試験併合での用量別有害事象の発現割合を表 2.7.4.2.1.1-5 に示す。OPC-61815 群全体で 2%以上に発現した有害事象について評価した。

用量別の有害事象発現割合は、2 mg 群が 53.8%（7/13 例）、4 mg 群が 58.3%（7/12 例）、8 mg 群が 33.3%（4/12 例）、及び 16 mg 群が 56.9%（91/160 例）であり、用量に伴って高くなることはなかった。OPC-61815 群全体で 5%以上に発現した有害事象のうち脱水は 16 mg 群（9.4%）のみで発現した。脱水の重症度は中等度が 2 例で、その他はいずれも軽度であった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.4.1 参照）。

表 2.7.4.2.1.1-5 OPC-61815 群の用量別有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815					Tolvaptan
	2 mg (N=13)	4 mg (N=12)	8 mg (N=12)	16 mg (N=160)	All ^a (N=197)	15 mg (N=157)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject with any TEAEs	7 (53.8)	7 (58.3)	4 (33.3)	91 (56.9)	109 (55.3)	95 (60.5)
一般・全身障害および投与部位の状態						
口渇	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	13 (8.1)	15 (7.6)	16 (10.2)
発熱	1 (7.7)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	6 (3.0)	2 (1.3)
代謝および栄養障害						
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (9.4)	15 (7.6)	6 (3.8)
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	9 (5.6)	10 (5.1)	3 (1.9)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.0)	4 (2.5)
高尿酸血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.0)	3 (1.9)
心臓障害						
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	3 (1.9)	4 (2.0)	2 (1.3)
胃腸障害						
便秘	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	9 (5.6)	10 (5.1)	9 (5.7)
口内乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	5 (2.5)	8 (5.1)
悪心	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害						
腎機能障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	4 (2.5)	5 (2.5)	3 (1.9)
臨床検査						
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.0)	1 (0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

注: OPC-61815 群全体で 2%以上に発現した有害事象について評価した。

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.2.1>

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験では、OPC-61815 8 mg を開始用量として増量基準に基づいて 16 mg への増量を行っていることから、増量有無別有害事象の発現割合を検討した。増量有無別の有害事象発現割合は、8 mg 継続例が 76.3% (29/38 例) , 16 mg 増量例が 85.7% (6/7 例) であった。8 mg 継続例では便秘が 11/38 例 (28.9%) で多かったが、16 mg 増量例では低カリウム血症が 2/7 例 (28.6%) 認められた以外は、いずれも 1 例の発現であった。増量に伴う有害事象の違いは特に認められなかった (表 2.7.4.7.2-1 参照)。

2.7.4.2.1.2 死亡

国内及び海外で実施した臨床試験では、健康成人及び心性浮腫患者のいずれも死亡の報告はなかった。

2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

(1) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合のすべての重篤な有害事象を表 2.7.4.2.1.3-1 に、OPC-61815 群で重篤な有害事象を発現した被験者一覧を表 2.7.4.2.1.3-2 に示す。重篤な有害事象を発現した被験者ごとの叙述は 2.7.6 に示した。

実薬対照試験併合の重篤な有害事象は、OPC-61815 群全体で 3.6% (7/197 例) の発現であった (表 2.7.4.2.1.1-1 参照)。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 3.8% (6/160 例) , トルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) 3.2% (5/157 例) であり、投与群間で発現割合は同程度であった。重篤な副作用の発現割合は、OPC-61815 群全体では 1.0% (2/197 例) であり、心房細動 1 例 (4 mg) 及び高カリウム血症 1 例 (16 mg) が認められた。トルバプタン群では重篤な副作用は認められなかった (表 2.7.4.7.1-4 参照)。

OPC-61815 投与例で認められた重篤な有害事象 7 例の内訳は、心房細動・心内膜炎 (4 mg, 1 例) , 急性心不全, 高カリウム血症, 敗血症, 心不全, 胃前庭部毛細血管拡張症, 及び心房細動 (16 mg, 各 1 例) であった。このうち、急性心不全, 敗血症, 心不全, 胃前庭部毛細血管拡張症, 及び心房細動 (16 mg) は、5 日間の投与終了以降又は投与中止以降に発現した事象であり、基礎疾患や合併症に起因した事象, 偶発的に起こった事象と考えられ、いずれも治験薬との関連性は否定された。OPC-61815 4 mg 群の心房細動・心内膜炎は、Day 4 に心房細動が発現し、心内膜炎と共に重篤な有害事象として報告され、治験薬の投与が中止された。投与中止後、心房細動は回復した。心内膜炎は、治験薬投与開始以前から存在していたと推測され、治験薬との関連性は否定された。OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症は、Day 3 に発現し (投与前 5.5 mEq/L から 6.9 mEq/L に増加) , 以降も高値を示していたが、投与終了後は低下しフォローアップ検査時には基準範囲内まで回復した (2.7.6.2.5.5, 2.7.6.4.1.5 参照)。

表 2.7.4.2.1.3-1 重篤な有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 4 mg (N= 12) n (%)	OPC-61815 16 mg (N= 160) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N= 157) n (%)
Subject with any TEAEs	1 (8.3)	6 (3.8)	5 (3.2)
代謝および栄養障害			
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
心臓障害			
冠動脈狭窄	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
心室性頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心房細動	1 (8.3)	1 (0.6)	0 (0.0)
急性心不全	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
洞結節機能不全	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症			
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
心内膜炎	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
敗血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害			
脳梗塞	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害			
胃前庭部毛細血管拡張症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

注: 重篤な有害事象が発現した投与群のみ表示

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.6.1 >

表 2.7.4.2.1.3-2 OPC-61815 群で重篤な有害事象を発現した被験者一覧（実薬対照試験併合）

Subject ID Age/Sex/Race	Treatment Group	AE (MedDRA PT ^a / Verbatim Term)	Start/ End	Study Day ^b	Duration (Days)	Serious ^c	IMP Causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
263-102-00001 試験										
██████████ 8/F/Asian	OPC-61815 4 mg	点状出血/ Petechial Hemorrhagic Lesion	20██████████/ Ongoing	1		N	Related	Mild	Dose not Changed	Not recovered/ Not resolved
		上腹部痛/ Epigastralgia	20██████████ 17:30/ 20██████████	2	2	N	Related	Mild	Dose not Changed	Recovered/ Resolved
		心房細動/ Atrial Fibrillation	20██████████ 04:12/ 20██████████	4	2	Y(6)	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
		四肢痛/ Dorsal Foot Pain	20██████████/ Ongoing	4		N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		心内膜炎/ Infective Endocarditis	20██████████/ Ongoing	4		Y(6)	Not related	Moderate	Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		急性腎障害/ Acute Kidney Injury	20██████████/ Ongoing	4		N	Related	Moderate	Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		悪心/ Nausea	20██████████ 15:30/ 20██████████ 18:00	11	1	N	Not related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved

表 2.7.4.2.1.3-2 OPC-61815 群で重篤な有害事象を発現した被験者一覧（実薬対照試験併合）（続き）

Subject ID Age/Sex/Race	Treatment Group	AE (MedDRA PT ^a / Verbatim Term)	Start/ End	Study Day ^b	Duration (Days)	Serious ^c	IMP Causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
263-102-00003 試験										
██████████ 8 /M/Asian	OPC-61815 16 mg	廃用症候群/ Disuse Syndrome	20██████████ / Ongoing	7		N	Not related	Moderate	Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		急性心不全/ Acute on Chronic Heart Failure	20██████████ / 20██████████	7	8	Y(4)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered/ Resolved
██████████ 7 /F/Asian	OPC-61815 16 mg	高カリウム血症/ Hyperkalemia	20██████████ 05:50/ 20██████████	3	13	Y(6)	Related	Severe	Dose not Changed	Recovered/ Resolved
██████████ 8 /F/Asian	OPC-61815 16 mg	脱水/ Dehydration	20██████████ 17:50/ Ongoing	1		N	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Not recovered/ Not resolved
		高ナトリウム血症/ Hypernatraemia	20██████████ 17:50/ 20██████████ 09:45	1	8	N	Related	Moderate	Drug Withdrawn	Recovered/ Resolved
		血圧低下/ Blood Pressure Decreased	20██████████ / 20██████████	2	4	N	Related	Mild	Not applicable	Recovered/ Resolved
		食欲減退/ Inappetence	20██████████ 18:57/ Ongoing	2		N	Not related	Mild	Not applicable	Not recovered/ Not resolved
		敗血症/ Sepsis	20██████████ 08:30/ 20██████████	8	54	Y(2)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered/ Resolved
		血圧低下/ Blood Pressure Decreased	20██████████ 08:30/ 20██████████ 14:55	8	2	N	Not related	Moderate	Not applicable	Recovered/ Resolved
		電解質失調/ Electrolyte Metabolism Abnormal	20██████████ 10:00/ Ongoing	10		N	Not related	Moderate	Not applicable	Not recovered/ Not resolved

表 2.7.4.2.1.3-2 OPC-61815 群で重篤な有害事象を発現した被験者一覧（実薬対照試験併合）（続き）

Subject ID Age/Sex/Race	Treatment Group	AE (MedDRA PT ^a / Verbatim Term)	Start/ End	Study Day ^b	Duration (Days)	Serious ^c	IMP Causality	Severity	Action regarding IMP	Outcome
██████ 7/M/Asian	OPC-61815 16 mg	心不全/ Worsening of Heart Failure	20██████/ 20██████	5	5	Y(6)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered/ Resolved
██████ 8/M/Asian	OPC-61815 16 mg	背部痛/ Low Back Pain	20██████/ Ongoing	5		N	Not related	Mild	Dose not Changed	Recovering/ Resolving
		胃前庭部毛細血管拡張症/ Bleeding due to Gastric Antral Vascular Ectasia	20██████/ 20██████	6	8	Y(4)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered/ Resolved
		鉄欠乏性貧血/ Iron Deficiency Anemia	20██████/ Ongoing	6		N	Not related	Moderate	Not applicable	Recovering/ Resolving
██████ 8/M/Asian	OPC-61815 16 mg	高カリウム血症/ Hyperkalemia	20██████/ 20██████ 07:30	3	13	N	Related	Mild	Dose not Changed	Recovered/ Resolved
		心房細動/ Bradycardia Atrial Fibrillation	20██████/ 20██████	6	12	Y(2)	Not related	Severe	Not applicable	Recovered/ Resolved

AE: adverse event, ID: identifier, IMP: investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: preferred term

a Adverse events coded in MedDRA V23.0.

b Study day = AE onset date - study drug start date + 1.

c Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death, 2 = Life-threatening condition, 3 = Persistent or significant disability/incapacity, 4 = Hospitalization, 5 = Congenital anomaly or birth defect, 6 = Medically significant condition.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.7>

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験で、重篤な有害事象は 4.4% (2/45 例) に発現し、胸水及び心室性頻脈が各 1 例に認められた (表 2.7.6.4.2-28 参照)。胸水は高度と判定されたが、基礎疾患の進行による発現と考えられ、治験薬との関連性は否定された。Day 1 に発現した心室性頻脈は高度と判定され、治験薬との関連性も否定されなかった。投与中止後、回復した (2.7.6.4.2.5 参照)。

(3) 健康成人を対象とした試験

健康成人では、重篤な有害事象の報告はなかった。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象を「その他の重要な有害事象」とした。

(1) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合で発現した投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2.1.4-1 に示す。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、OPC-61815 群全体では 5.1% (10/197 例) で、脱水 [1.5% (3/197 例)]、血中ナトリウム増加、及び腎機能障害が 2 例以上に認められた (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.8.1 参照)。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 5.0% (8/160 例)、トルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) 3.8% (6/157 例) であり、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。OPC-61815 16 mg 群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象は、脱水 (3 例, 1.9%) 及び血中ナトリウム増加 (2 例, 1.3%) であったが、トルバプタン群ではいずれも発現しなかった。低ナトリウム血症の急速補正による中止も OPC-61815 16 mg 群で 1 例発現し、トルバプタン群では発現しなかった。高ナトリウム血症による中止は OPC-61815 16 mg 群、トルバプタン群共に、各 1 例発現した。トルバプタン群で 2 例以上に発現した投与中止に至った有害事象はなかった。

脱水による中止例 3 例は 81~83 歳の高齢者で発現し、このうち 2 例は、高ナトリウム血症又は血中クレアチニン増加も発現しており、中等度と判定された (資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。血中ナトリウム増加、低ナトリウム血症の急速補正及び高ナトリウム血症による中止は、いずれも Day 2 投与前の血清 Na 濃度が中止基準 (治験薬投与後、24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 以上上昇する) に合致したことによる中止例 (資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.1 DREAS-1 参照) で、濃度上昇に伴う臨床症状もなく重症度は軽度と判定されており、投与中止後、回復した。

OPC-61815 16 mg 群で投与中止に至った副作用は、血中ナトリウム増加 (2 例, 1.3%)、脱水、高ナトリウム血症、低ナトリウム血症の急速補正、及び腎機能障害 (各 1 例, 0.6%) であった (表 2.7.4.7.1-5 参照)。

表 2.7.4.2.1.4-1 投与中止に至った有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-6181516 mg (N= 160) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N= 157) n (%)
Subject with any TEAEs	8 (5.0)	6 (3.8)
代謝および栄養障害		
脱水	3 (1.9)	0 (0.0)
高ナトリウム血症	1 (0.6)	1 (0.6)
外科および内科処置		
低ナトリウム血症の急速補正	1 (0.6)	0 (0.0)
肝胆道系障害		
うっ血性肝障害	1 (0.6)	1 (0.6)
肝障害	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害		
口内乾燥	0 (0.0)	1 (0.6)
腎および尿路障害		
慢性腎臓病	0 (0.0)	1 (0.6)
腎機能障害	1 (0.6)	1 (0.6)
臨床検査		
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	2 (1.3)	0 (0.0)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.8.1>

(2) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験で投与中止に至った有害事象は、2.2% (1/45 例) に発現し、重篤な有害事象の心室性頻脈による中止例であった (表 2.7.6.4.2-29, 表 2.7.6.4.2-28 参照)。

(3) 健康成人を対象とした試験

7 日間反復投与時の薬物動態試験 (263-■■■-001) において、OPC-61815 5 mg 群 (1 分間投与) の 1 例で、単回投与直後に異常感を発現したため、2 日目以降の投与は中止された。なお、異常感は 5 分間継続し、無処置で回復した (2.7.6.2.2.3 (6) (e) 参照)。その他の健康成人を対象とした試験は単回投与試験であり、静脈内投与の中断・中止も認められなかった。

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

心性浮腫患者に OPC-61815 を投与する際に留意が必要な有害事象として、OPC-61815 の薬理作用、及びこれまでにバソプレシン V₂-受容体拮抗薬のトルバプタンで認められた有害事象に基づいて、表 2.7.4.2.1.5-1 に示した 1~8 を注目すべき有害事象として評価した。また、OPC-61815 は静脈内投与であることから、注射剤投与に関連すると考えられる注入反応関連の有害事象についても注目すべき有害事象として評価した。定義は、資料番号 5.3.5.3-01, 表 7.1-1 に示した。

表 2.7.4.2.1.5-1 注目すべき有害事象

No.	Special interest
1	高ナトリウム血症関連の有害事象
2	急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象
3	水利尿作用関連の有害事象
4	高カリウム血症関連の有害事象
5	肝機能障害関連の有害事象
6	腎機能障害関連の有害事象
7	血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象
8	心室細動・心室頻拍関連の有害事象
9	注入反応関連の有害事象

(1) 高ナトリウム血症関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での高ナトリウム血症関連の有害事象は、OPC-61815 群全体で 3.0% (6/197 例) に発現し、高ナトリウム血症 [2.0% (4/197 例)] が最も多く認められた (表 2.7.4.7.1-6 参照)。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 3.8% (6/160 例)、トルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) 2.5% (4/157 例) であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。OPC-61815 16 mg 群で認められた高ナトリウム血症関連有害事象は、高ナトリウム血症 (OPC-61815 16 mg 群 2.5%、トルバプタン群 2.5%、以下同順) 及び血中ナトリウム増加 (1.3%、0.0%) であった。高ナトリウム血症の 2 例 (1 例、1 例) 及び血中ナトリウム増加の 2 例 (2 例、0 例) は投与中止に至り (2.7.4.2.1.4 (1), 表 2.7.4.2.1.4-1 参照)、中止後に回復した。その他はいずれも投与継続可能であった。重症度は、OPC-61815 16 mg 群の高ナトリウム血症 1 例が中等度と判定された以外は、いずれも軽度であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.9.2, 資料番号 5.3.3.2-01, 16.2.7 AE-1, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での高ナトリウム血症関連の有害事象は、高ナトリウム血症の 1 例 (2.2%) であった (表 2.7.4.7.2-2 参照)。重症度は軽度で、投与継続可能であった (資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(2) 急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象は、OPC-61815 群全体で 0.5% (1/197 例) に発現し、OPC-61815 16 mg 群で認められた低ナトリウム血症の急速補正 [0.6% (1/160 例)] であった (表 2.7.4.7.1-7 参照)。中止基準 (治験薬投与後、24 時間以内に血清 Na 濃度が投与直前の値から 12 mEq/L 以上上昇する) に合致して中止した (2.7.4.2.1.4 (1), 表 2.7.4.2.1.4-1 参照) が、濃度上昇に伴う臨床症状もなく重症度は軽度と判定されており、投与中止後に回復した。なお、トルバプタン群では認められなかった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-

3.10.2, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象は認められなかった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-OP-1.2.1 参照)。

(3) 水利尿作用関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での水利尿作用関連の有害事象は, OPC-61815 群全体で 19.3% (38/197 例) に発現し, 最も多く認められた事象は口渇及び脱水 [各 7.6% (15/197 例)] であった (表 2.7.4.7.1-8 参照)。トルバプタンとの比較では, OPC-61815 16 mg 群 21.3% (34/160 例), トルバプタン 15 mg 群 (以下, トルバプタン群) 24.8% (39/157 例) であり, 投与群間で発現割合に違いは認められなかった。口渇 (OPC-61815 16 mg 群 8.1%, トルバプタン群 10.2%, 以下同順) 及び口内乾燥 (2.5%, 5.1%) はトルバプタン群の方が多く, 脱水 (9.4%, 3.8%) については OPC-61815 16 mg 群の方が多かった。いずれも重症度は軽度又は中等度であった。脱水により OPC-61815 16 mg 群 3 例が投与中止に至っており (2.7.4.2.1.4 (1) 参照), うち 2 例は高ナトリウム血症又は血中クレアチニン増加を併発しており, 重症度はいずれも中等度であった。その他の脱水はいずれも重症度は軽度であり, 投与継続可能であった。浮動性めまい及び失神の発現割合は, OPC-61815 16 mg 群が 1%未満 (各 1 例), トルバプタン群が 2%未満 (0 例及び 2 例) であり, 意識消失はいずれの投与群も認められなかった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.11.2, 資料番号 5.3.3.2-01, 16.2.7 AE-1, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での水利尿作用関連の有害事象の発現割合は, 6.7% (3/45 例) であった (表 2.7.4.7.2-3 参照)。口内乾燥 4.4% (2/45 例) 及び口渇 2.2% (1/45 例) が認められ, いずれも重症度は軽度で投与継続可能であった。脱水, 浮動性めまい, 失神, 及び意識消失は認められなかった (資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(4) 高カリウム血症関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での高カリウム血症関連の有害事象は, OPC-61815 群全体で 8.1% (16/197 例) に発現し, 高カリウム血症 [5.1% (10/197 例)] が最も多く認められた (表 2.7.4.7.1-9 参照)。トルバプタンとの比較では, OPC-61815 16 mg 群 8.8% (14/160 例), トルバプタン 15 mg 群 (以下, トルバプタン群) 2.5% (4/157 例) であり, OPC-61815 16 mg 群で多かった。高カリウム血症 (OPC-61815 16 mg 群 5.6%, トルバプタン群 1.9%, 以下同順) 及び血中カリウム増加 (1.9%, 0.6%) も, トルバプタン群と比較して OPC-61815 16 mg 群で多かった。重症度は, OPC-61815 16 mg 群の高カリウム血症の 1 例が高度 (表 2.7.4.2.1.1-4 参照) で重篤な有害事象と判定されたが, 投与終了後に回復した。その他は, いずれも軽度であり, 投与継続可能であっ

た（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.12.2, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照）。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での高カリウム血症関連の有害事象は、高カリウム血症の 1 例 (2.2%) であった (表 2.7.4.7.2-4 参照)。重症度は軽度で、治験薬との関連性は否定された (資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(5) 肝機能障害関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での肝機能障害関連の有害事象は、OPC-61815 群全体で 2.5% (5/197 例) に発現し、肝機能検査値上昇 [1.0% (2/197 例)] が最も多かった (表 2.7.4.7.1-10 参照)。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 2.5% (4/160 例), トルバプタン 15 mg 群 3.8% (6/157 例) であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。重症度はいずれも軽度であり、投与継続可能であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.13.2, 資料番号 5.3.3.2-01, 16.2.7 AE-1, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での肝機能障害関連の有害事象の発現割合は、17.8% (8/45 例) であった (表 2.7.4.7.2-5 参照)。肝機能異常 11.1% (5/45 例) が最も多く認められたが、いずれも重症度は軽度で、フォローアップ期に発現しており、治験薬との関連性は否定された。その他に発現した事象はいずれも 1 例の発現で、治験薬との関連性も否定された (資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1, 16.4 PDATA-1 参照)。

(6) 腎機能障害関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での腎機能障害関連の有害事象は、OPC-61815 群全体で 4.6% (9/197 例) に発現し、腎機能障害 [2.5% (5/197 例)] が最も多く認められた (表 2.7.4.7.1-11 参照)。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 3.8% (6/160 例), トルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) 4.5% (7/157 例) であり、投与群間で発現割合に違いは認められなかった。OPC-61815 16 mg 群で 2 例以上に認められた腎機能障害関連有害事象は、腎機能障害 (OPC-61815 16 mg 群 2.5%, トルバプタン群 1.9%, 以下同順) 及び血中クレアチニン増加 (1.3%, 0.0%) であった。重症度はいずれも軽度又は中等度で、血中クレアチニン増加の 1 例は脱水により中止された被験者であり、腎機能障害のうち 1 例は投与中止に至った (表 2.7.4.2.1.4-1 参照) が、その他の事象は投与継続可能であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.14.2, 資料番号 5.3.3.2-01, 16.2.7 AE-1, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での腎機能障害関連の有害事象は、腎機能障害の 1 例 (2.2%) であった

(表 2.7.4.7.2-6 参照)。重症度は軽度で、軽快した(資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(7) 血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象は、OPC-61815 群では発現しなかった(表 2.7.4.7.1-12 参照)。トルバプタン 15 mg 群では脳梗塞(重篤な有害事象, 表 2.7.4.2.1.3-1 参照)が 1 例(0.6%)に発現したが、治験薬との関連性は否定された(資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象は認められなかった(資料番号 5.3.5.3-01, CT-OP-1.7.1 参照)。

(8) 心室細動・心室頻拍関連の有害事象

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での心室細動・心室頻拍関連の有害事象は、OPC-61815 群全体で心室性頻脈の 4 例(2.0%)であった(表 2.7.4.7.1-13 参照)。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群 1.9% (3/160 例), トルバプタン 15 mg 群(以下, トルバプタン群) 1.9% (3/157 例)であり、投与群間で発現割合は同じであった。心室性頻脈はいずれの投与群でも認められており(OPC-61815 16 mg 群 1.9%, トルバプタン群 1.3%), 投与群間で発現割合に違いはなかった。OPC-61815 16 mg 群の心室性頻脈 1 例を除き、治験薬との関連性は否定された(資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.16.2, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での心室細動・心室頻拍関連の有害事象は、心室性頻脈の 3 例(6.7%)であった(表 2.7.4.7.2-7 参照)。このうち高度の 1 例(重篤な有害事象)は、治験薬との関連性も否定されなかったが(2.7.4.2.1.4 (2) 参照), 投与中止後に回復した。その他の 2 例は軽度であり、治験薬との関連性も否定された(資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(9) 注入反応関連の有害事象

OPC-61815 は静脈内投与であることから、注入反応関連の有害事象として、MedDRA 高位語(HLT)の「注入部位反応, 注射部位反応, 投与部位反応 NEC」, 基本語(PT)の「注入に伴う反応」に該当する有害事象の発現割合を検討した。また健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験(263-001)の 1 分間投与で、全身性の有害事象(異常感, そう痒症, 全身性そう痒症, 紅斑)が認められていることから、MedDRA 標準検索式(SMQ)の「過敏症」, 「アナフィラキシー反応」, 「重症皮膚副反応」, 及び「好酸球増加および全身症状を伴う薬物反応症候群(DRESS 症候群)」に該当する有害事象の発現割合も検討した。

(a) 実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)

実薬対照試験併合での注入反応関連の有害事象は、OPC-61815 群 (以下、OPC-61815 静脈内投与) 全体で 8.1% (16/197 例) に発現し、湿疹及び発疹 [各 1.5% (3/197 例)] が最も多く認められた (表 2.7.4.7.1-14 参照)。トルバプタン群 (以下、プラセボ静脈内投与) との比較では、OPC-61815 16 mg 群 (以下、OPC-61815 静脈内投与) 8.8% (14/160 例)、プラセボ静脈内投与 7.0% (11/157 例) であり、発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。事象別では、OPC-61815 静脈内投与で、器官別大分類の「一般・全身障害および投与部位の状態」と「皮膚および皮下組織障害」の有害事象が多く、湿疹、発疹、注入部位血管外漏出、血管穿刺部位内出血及び血管穿刺部位反応がいずれも 2 例以上に認められた。このうち発疹以外の事象はプラセボ静脈内投与では認められなかった。いずれの投与群も有害事象の重症度は軽度又は中等度であり、投与中止に至った事象もなかった。注射部位静脈炎及び注入に伴う反応 (いずれもプラセボ静脈内投与で各 1 例発現) 以外は治験薬との関連性も否定された (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.17.2, 資料番号 5.3.3.2-01, 16.2.7 AE-1, 資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

(b) 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)

第 III 相非盲検試験での注入反応関連の有害事象は 13.3% (6/45 例) に発現し、注射部位炎症及び湿疹 (各 2 例) が最も多く認められた (表 2.7.4.7.2-8 参照)。有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であり、すべての事象で治験薬との関連性は否定された (資料番号 5.3.5.2-01, 16.2.7 AE-1 参照)。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

国内で実施した心性浮腫患者を対象とした 3 試験 (263-102-00001, 263-102-00003, 263-102-00004) で報告された重篤な有害事象の叙述は、「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び各試験の治験総括報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 臨床検査値の経時的変化

心性浮腫の実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合) で、臨床検査値の各項目のベースラインから最終投与翌日への変化量 (平均値, 以下同様) を OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) で検討した。OPC-61815 16 mg 群で ALT の増加 (OPC-61815 16 mg 群 2.17 U/L, トルバプタン群 0.88 U/L, 以下同順) 及びクレアチンキナーゼの減少 (-24.65 U/L, -10.25 U/L) が認められ、OPC-61815 16 mg 群、トルバプタン群の両群で尿素窒素の増加 (3.45 mg/dL, 3.55 mg/dL) が認められた。ALT の増加以外は投与終了後のフォローアップで、ベースライン値と同程度まで回復していた。

その他の臨床検査項目で、ベースラインから最終投与翌日への平均変化量はいずれも小さく、いずれの投与群でも特に注目すべき変化は認められなかった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-4.1, CT-AC-4.2, CT-AC-4.3 参照)。個々の被験者の変化に関して、最終投与翌日に基準範囲外であった臨床検査値のうち、増加方向に変化した被験者が多く認められた項目 (OPC-61815 16 mg 群で

50例以上)は、クレアチニン (OPC-61815 16 mg 群 125例, トルバプタン群 129例, 以下同順), 尿素窒素 (120例, 120例), 尿酸 (97例, 103例), 及びグルコース (54例, 63例)であった。減少方向に変化した被験者が多く認められた項目 (OPC-61815 16 mg 群で 50例以上)は、クレアチンキナーゼ (80例, 75例), アルブミン (75例, 80例), 赤血球 (71例, 77例), ヘモグロビン (71例, 87例), 及びヘマトクリット (55例, 71例)であった。いずれの項目もベースラインで既に異常値であった被験者がほとんどであり, 最終投与翌日も異常値のまま推移した被験者であった。OPC-61815 16 mg 群の方がトルバプタン群よりも変化した被験者が特に多く認められた項目はなかった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-4.6.1, CT-AC-4.6.2, CT-AC-4.6.3, CT-AC-4.6.4, CT-AC-4.6.5 参照)。

第 III 相非盲検試験 (263-102-00004)での臨床検査値のベースラインから最終投与翌日への平均変化量において, いずれの項目も安全性上問題となる変化は特に認められなかった (資料番号 5.3.5.2-01, CT-10.1.1, CT-10.1.2, CT-10.1.3 参照)。

2.7.4.3.2 臨床的に重要な臨床検査値異常

心性浮腫の実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合)での臨床的に重要な臨床検査値異常を表 2.7.4.3.2-1 に示す。

臨床的に重要な臨床検査値異常のうち, OPC-61815 群全体で最も多かった検査値異常は尿素窒素の上昇 [22.3% (44/197例)]であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-4.4 参照)。トルバプタンとの比較では, OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群 (以下, トルバプタン群)とで, 10%以上の差が認められた検査値異常はなく, 臨床的に重要な臨床検査値異常の発現割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。高頻度に認められた臨床的に重要な臨床検査値異常 (OPC-61815 16 mg 群の 10.0%以上に発現)は, 尿素窒素 (OPC-61815 16 mg 群 21.9%, トルバプタン群 27.4%, 以下同順), グルコース (16.3%, 22.9%), カリウム (13.1%, 9.6%), 及びクレアチニン (12.5%, 12.7%)の上昇, ヘモグロビン (10.6%, 8.9%)の低下であり, カリウムを除き, これら異常が認められた被験者の多くはベースライン値も高値又は低値であり (2.7.4.3.1 参照), 臨床的に問題となるものではなかった。

表 2.7.4.3.2-1 臨床的に重要な臨床検査値異常（実薬対照試験併合）

Parameter	Abnormal ^a	OPC-61815 16 mg			Tolvaptan 15 mg		
		N ^b	n	(%)	N ^b	n	(%)
Hemoglobin (g/dL)	Increased	160	1	(0.6)	157	0	(0.0)
	Decreased	160	17	(10.6)	157	14	(8.9)
Leukocytes (10 ⁶ /L)	Increased	160	2	(1.3)	157	1	(0.6)
	Decreased	160	1	(0.6)	157	0	(0.0)
Neutrophils (10 ⁶ /L)	Decreased	160	4	(2.5)	157	2	(1.3)
Eosinophils (10 ⁶ /L)	Increased	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
Lymphocytes (10 ⁶ /L)	Decreased	160	6	(3.8)	157	12	(7.6)
Platelets (10 ¹⁰ /L)	Decreased	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
Protein (g/dL)	Decreased	160	1	(0.6)	157	2	(1.3)
Albumin (g/dL)	Decreased	160	6	(3.8)	157	3	(1.9)
Bilirubin (mg/dL)	Increased	160	5	(3.1)	157	0	(0.0)
Aspartate Aminotransferase (U/L)	Increased	160	2	(1.3)	157	1	(0.6)
Alanine Aminotransferase (U/L)	Increased	160	3	(1.9)	157	1	(0.6)
Alkaline Phosphatase (U/L)	Increased	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)	Increased	160	3	(1.9)	157	0	(0.0)
Creatine Kinase (U/L)	Increased	160	0	(0.0)	157	1	(0.6)
Glucose (mg/dL)	Increased	160	26	(16.3)	157	36	(22.9)
	Decreased	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
Cholesterol (mg/dL)	Increased	160	2	(1.3)	157	0	(0.0)
Urea Nitrogen (mg/dL)	Increased	160	35	(21.9)	157	43	(27.4)
Creatinine (mg/dL)	Increased	160	20	(12.5)	157	20	(12.7)
Urate (mg/dL)	Increased	160	10	(6.3)	157	16	(10.2)
Sodium (mEq/L)	Increased	160	3	(1.9)	157	2	(1.3)
	Decreased	160	2	(1.3)	157	2	(1.3)
Potassium (mEq/L)	Increased	160	21	(13.1)	157	15	(9.6)
	Decreased	160	1	(0.6)	157	1	(0.6)
Calcium (mg/dL)	Increased	160	0	(0.0)	157	1	(0.6)
	Decreased	160	3	(1.9)	157	0	(0.0)

^a Increased: The grade after administration is 2 or more if the baseline grade is 0 or 1.

The grade after administration is 1 or more larger than the baseline grade if the baseline grade is 2 or more.

Decreased: the grade after administration is -2 or less if the baseline grade is 0 or -1.

The grade after administration is -1 or less smaller than the baseline grade if the baseline grade is -2 or less.

^b N is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given lab parameter.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-4.4>

2.7.4.3.3 肝障害関連の臨床検査値異常

心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）での薬物性肝障害に関連する臨床検査値異常を表 2.7.4.3.3-1 に示す。

薬物性肝障害関連の臨床検査値異常のうち、OPC-61815 群全体で最も多かった検査値異常は「ALT > 3 × ULN or AST > 3 × ULN」 [2.0% (4/197 例)] であった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-4.5 参照）。トルバプタン 15 mg との比較では、OPC-61815 16 mg 群の方で ALT/AST 関連の検

査値異常の発現が若干多くみられたが、肝障害関連の臨床検査値異常の各項目の発現割合に投与群間で大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4.3.3-1 肝障害関連の臨床検査値異常（実薬対照試験併合）

Parameter	OPC-61815 16 mg			Tolvaptan 15 mg		
	N ^a	n	(%)	N ^a	n	(%)
ALT>3 × ULN	160	2	(1.3)	157	1	(0.6)
ALT>5 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT>10 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT>20 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
AST>3 × ULN	160	2	(1.3)	157	0	(0.0)
AST>5 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
AST>10 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
AST>20 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT>3 × ULN or AST>3 × ULN	160	4	(2.5)	157	1	(0.6)
BT>2 × ULN	160	1	(0.6)	157	0	(0.0)
ALT>3 × ULN and BT>2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
AST>3 × ULN and BT>2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT or AST>3 × ULN and BT>2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP≤2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
AST>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP≤2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT or AST>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP≤2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)
ALT>3 × ULN and AST>3 × ULN and BT>2 × ULN and ALP≤2 × ULN	160	0	(0.0)	157	0	(0.0)

ALP: alkaline phosphatase, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, BT: bilirubin, total, ULN: upper limits of normal

^a N is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given lab parameter.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-4.5 >

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) バイタルサインの経時的変化

心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）でバイタルサインの各項目（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、及び体温）のベースラインから各時期（Day 2～6, 最終投与翌日）への平均変化量はいずれも小さく、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群とで大きく異ならなかった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-5.1 参照）。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）でのバイタルサインのベースラインから各時期への平均変化量において、いずれの項目も安全性上問題となる変化は特に認められなかった（資料番号 5.3.5.2-01, CT-11 参照）。

(2) 臨床的に重要なバイタルサイン異常

心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）での臨床的に重要なバイタルサイン異常を表 2.7.4.4.1-1 に示す。

臨床的に重要なバイタルサイン異常のうち OPC-61815 群全体で最も多かったバイタルサイン異常は「拡張期血圧が 50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の低下」〔6.1%（12/197 例）〕であった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-5.2 参照）。トルバプタンとの比較では、OPC-61815 16 mg 群とトルバプタン 15 mg 群とで、臨床的に重要なバイタルサイン異常の各項目の発現割合に、大きな違いはなかった。

表 2.7.4.4.1-1 臨床的に重要なバイタルサイン異常（実薬対照試験併合）

Parameter	Criteria	OPC-61815 16 mg			Tolvaptan 15 mg		
		N ^a	n	(%)	N ^a	n	(%)
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≥180 and Change from Baseline ≥20	160	1	(0.6)	157	1	(0.6)
	≤90 and Change from Baseline ≤-20	160	10	(6.3)	157	9	(5.7)
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	≥105 and Change from Baseline ≥15	160	1	(0.6)	157	2	(1.3)
	≤50 and Change from Baseline ≤-15	160	12	(7.5)	157	17	(10.8)
Pulse Rate (beats/min)	≥120 and Change from Baseline ≥15	160	5	(3.1)	157	0	(0.0)
	≤50 and Change from Baseline ≤-15	160	7	(4.4)	157	10	(6.4)

^a N is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given vital signs parameter.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-5.2>

2.7.4.4.2 心電図

(1) 心電図パラメータの経時的変化

心性浮腫の実薬対照試験併合（263-102-00001, 263-102-00003 併合）での心電図パラメータのベースラインから各時期及び最終投与翌日への平均変化量はいずれも小さく、OPC-61815 16 mg 群及びトルバプタン 15 mg 群（以下、トルバプタン群）のいずれでも、临床上大きな問題となる変化は認められなかった（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-6.1 参照）。

OPC-61815 投与後の QTc 間隔 (QTcF) に関して、治験薬投与後から最終投与翌日までに 1 回でも「> 450 msec」となった被験者の割合は OPC-61815 16 mg 群 64.9% (87/134 例), トルバプタン群 60.7% (82/135 例) で、投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインで既に「> 450 msec」であった被験者が OPC-61815 16 mg 群 66/121 例, トルバプタン群 56/119 例と約過半数にみられた（資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-6.2.1, CT-AC-6.2.2 参照）。なお、「> 480 msec」となった被験者の割合も投与群間で大きな違いはなかった。また、最終投与翌日までのベースラインからの変化量が 1 回でも「> 30 msec」となった被験者の割合は OPC-61815 16 mg 群 13.4% (16/119 例), トルバプタン群 10.1% (12/119 例) で、投与群間で大きな違いはなかった。「> 60 msec」となった被験者の割合も投与群間で大きな違いはなかった（表 2.7.4.7.1-15 参照）。

第 III 相非盲検試験（263-102-00004）での心電図パラメータのベースラインから各時期への平均変化量において、いずれの項目も安全性上問題となる変化は特に認められなかった（資料番号

5.3.5.2-01, CT-12.1 参照)。

(2) 臨床的に重要な心電図パラメータ異常

心性浮腫の実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合) での臨床的に重要な心電図パラメータ異常を表 2.7.4.4.2-1 に示す。

臨床的に重要な心電図パラメータ異常のうち OPC-61815 群全体で最も多かった心電図パラメータ異常は QTcF 間隔 30 msec 超 60 msec 以下の延長 [14.7% (23/156 例)] であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-6.3 参照)。トルバプタン 15 mg との比較では、臨床的に重要な心電図パラメータ異常の各項目の発現割合に投与群間で大きな違いはなかった。OPC-61815 16 mg 群の QTcF 間隔関連項目で異常の発現が若干多くみられたが、ベースライン時の QTcF 間隔が 450 msec を超えた被験者の割合が 50%を超えており、またうつ血性心不全患者では QT 間隔が延長することが一般的に知られていることから、臨床的に問題となる違いではないと考える。

表 2.7.4.4.2-1 臨床的に重要な心電図パラメータ異常 (実薬対照試験併合)

Parameter	Criteria	OPC-61815 16 mg			Tolvaptan 15 mg		
		N ^a	n	(%)	N ^a	n	(%)
ECG Mean Heart Rate (beats/min)	≤-25% change from baseline and <50 bpm	131	1	(0.8)	130	0	(0.0)
	≥25% change from baseline and >100 bpm	131	3	(2.3)	130	1	(0.8)
PR Interval, Aggregate (msec)	≥25% change from baseline and >200 msec	60	2	(3.3)	66	0	(0.0)
QRS Duration, Aggregate (msec)	≥25% change from baseline and >100 msec	131	2	(1.5)	130	0	(0.0)
QT Interval, Aggregate (msec)	Baseline ≤500 msec and >500 msec	119	4	(3.4)	119	4	(3.4)
QTcF Interval, Aggregate (msec)	Baseline ≤500 msec and >500 msec	119	8	(6.7)	119	5	(4.2)
	>30 and ≤60 msec change from baseline	119	15	(12.6)	119	11	(9.2)
	>60 msec change from baseline	119	2	(1.7)	119	1	(0.8)

ECG: electrocardiogram, electrocardiography, PR: pulse rate, QTcF: QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula

^a N is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given ECG parameter.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-6.3 >

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

心性浮腫の実薬対照試験併合 (263-102-00001, 263-102-00003 併合) での性別, 年齢別, 肝機能別, 腎機能別, 及びベースライン時の血清ナトリウム濃度別の有害事象を検討した。また, 体重の軽い患者では, 循環血漿量が少なく OPC-61815 の水利尿作用に伴う体液量減少による安全性への影響が大きいことが懸念されることから, 心性浮腫患者を対象とした各試験 (263-102-00001, 263-102-00003, 263-102-00004) でベースライン時の体重が 40.0 kg 以下の被験者について有害事象の発現状況を検討した。

2.7.4.5.1.1 性別の影響

性別の有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群で男性 51.7% (62/120 例), 女性 72.5% (29/40 例) であり, 性別では女性の方が高かった。トルバプタン 15 mg 群 (以下, トルバプタン群) での性別の有害事象の発現割合は, 男性 58.3% (63/108 例), 女性 65.3% (32/49 例) であり, 大きく異ならなかった。

事象別の発現割合では, 両集団での発現例数が少なかった事象を除いて, 女性での発現割合が男性よりも 5%以上高かった有害事象は, OPC-61815 16 mg 群が脱水で, トルバプタン群ではなかった。両集団での発現例数が少なかった事象を除いて, 男性での発現割合が女性よりも 5%以上高かった有害事象は OPC-61815 16 mg 群では認められず, トルバプタン群では低血圧及び便秘であった。その他の有害事象では, 各投与群の発現割合に性別による違いは認められなかった (表 2.7.4.7.1-16 (1) 参照)。

2.7.4.5.1.2 年齢の影響

年齢別の有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群で「65 歳未満」61.5% (16/26 例), 「65 歳以上」56.0% (75/134 例) であり, 年齢区分によって大きく異ならなかった。トルバプタン 15 mg 群 (以下, トルバプタン群) での年齢別の有害事象の発現割合は, 「65 歳未満」53.3% (8/15 例), 「65 歳以上」61.3% (87/142 例) であり, 大きく異ならなかった。

事象別の発現割合では, 「65 歳以上」での発現割合が「65 歳未満」よりも 5%以上高かった事象は, OPC-61815 16 mg 群では認められず, トルバプタン群では口渇及び口内乾燥であった。「65 歳未満」での発現割合が「65 歳以上」よりも 5%以上高かった有害事象は, 両集団での発現例数が少なかった事象を除いて, OPC-61815 16 mg 群が肝機能検査値上昇及び便秘で, トルバプタン群ではなかった。その他の有害事象では, 各投与群の発現割合に年齢区分による違いは認められなかった (表 2.7.4.7.1-16 (2) 参照)。

2.7.4.5.1.3 肝機能低下の影響

心性浮腫患者での肝機能障害の指標として, ベースライン時のアルブミン濃度 (3 g/dL 未満, 以上) を層別項目として, 有害事象の発現割合を検討した。血清アルブミン濃度別の有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群で「3 g/dL 未満」45.5% (5/11 例), 「3 g/dL 以上」57.7% (86/149 例) であり, 血清アルブミン濃度別では「3 g/dL 以上」の方が高かった。トルバプタン 15 mg 群 (以下, トルバプタン群) での血清アルブミン濃度別の有害事象の発現割合は, 「3 g/dL 未満」85.7% (12/14 例), 「3 g/dL 以上」58.0% (83/143 例) で, 「3 g/dL 未満」の方が高かった。

事象別の発現割合では, 「3 g/dL 以上」での発現割合が「3 g/dL 未満」よりも 5%以上高かった有害事象は, OPC-61815 16 mg 群が口渇及び便秘, トルバプタン群が口渇, 便秘, 及び口内乾燥であった。「3 g/dL 未満」での発現割合が「3 g/dL 以上」よりも 5%以上高かった有害事象は, 両集団での発現例数が少なかった事象を除いて, トルバプタン群の低血圧のみで, OPC-61815 16 mg 群ではなかった。その他の有害事象では, 各投与群の発現割合にベースライン時のアルブミン濃度による違いは認められなかった (表 2.7.4.7.1-16 (3) 参照)。

2.7.4.5.1.4 腎機能低下の影響

心性浮腫の実薬対照試験併合で、腎機能障害の合併症を有している被験者は OPC-61815 16 mg 群 53.1% (85/160 例)、トルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) 51.6% (81/157 例) であった (表 2.7.4.1.3-1 参照)。心性浮腫患者での腎機能障害の指標として、ベースライン時の血清クレアチニン濃度 (2 mg/dL 未満, 以上) を層別項目として、有害事象の発現割合を検討した。

血清クレアチニン濃度別の有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群で「2 mg/dL 未満」59.3% (86/145 例)、「2 mg/dL 以上」33.3% (5/15 例) であり、血清クレアチニン濃度別では「2 mg/dL 未満」の方が高かった。トルバプタン群での血清クレアチニン濃度別の有害事象の発現割合は、「2 mg/dL 未満」59.7% (80/134 例)、「2 mg/dL 以上」65.2% (15/23 例) であり、大きく異ならなかった。

事象別の発現割合では、両集団での発現例数が少なかった事象を除いて、「2 mg/dL 未満」での発現割合が「2 mg/dL 以上」よりも 5%以上高かった有害事象は、OPC-61815 16 mg 群が口渇及び便秘で、トルバプタン群が口内乾燥であった。両集団での発現例数が少なかった事象を除いて、「2 mg/dL 以上」での発現割合が「2 mg/dL 未満」よりも 5%以上高かった有害事象は、トルバプタン群が脱水で、OPC-61815 16 mg 群ではなかった。なお、脱水は OPC-61815 16mg 群でも「2 mg/dL 以上」13.3%、「2 mg/dL 未満」9.0%と「2 mg/dL 以上」の発現割合の方が高く、脱水が認められた被験者のうち腎機能障害の合併症を有していた被験者は OPC-61815 16 mg 群 6/15 例、トルバプタン群 4/6 例であった (資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1, 16.4 PDATA-3.1 参照)。その他の有害事象では、各投与群の発現割合にベースライン時の血清クレアチニン濃度による違いは認められなかった (表 2.7.4.7.1-16 (4) 参照)。

2.7.4.5.1.5 ベースライン時の血清ナトリウム濃度の影響

ベースライン時の血清 Na 濃度 (135 mEq/L 未満, 以上) 別の有害事象の発現割合は OPC-61815 16 mg 群で「135 mEq/L 未満」50.0% (8/16 例)、「135 mEq/L 以上」57.6% (83/144 例) であり、ベースライン時の血清 Na 濃度別によって大きく異ならなかった。トルバプタン 15 mg 群 (以下、トルバプタン群) での血清 Na 濃度別の有害事象の発現割合は、「135 mEq/L 未満」46.7% (7/15 例)、「135 mEq/L 以上」62.0% (88/142 例) であった。

事象別の発現割合では、両集団での発現例数が少なかった事象を除いて、「135 mEq/L 以上」での発現割合が「135 mEq/L 未満」よりも 5%以上高かった有害事象は、OPC-61815 16 mg 群では認められず、トルバプタン群では口渇及び口内乾燥であった。両集団での発現例数が少なかった事象を除いて、「135 mEq/L 未満」での発現割合が「135 mEq/L 以上」よりも 5%以上高かった有害事象はなかった。なお、高ナトリウム血症は、「135 mEq/L 以上」で各投与群にそれぞれ 4 例 (2.8%) に認められ、「135 mEq/L 未満」では認められなかった。低ナトリウム血症の急速補正は「135 mEq/L 未満」の OPC-61815 群 1 例に認められたが、「135 mEq/L 以上」ではいずれの投与群でも認められなかった。その他の有害事象では、各投与群の発現割合にベースライン時の血清 Na 濃度による違いは認められなかった (表 2.7.4.7.1-16 (5) 参照)。

2.7.4.5.1.6 低体重の影響

心性浮腫患者を対象とした臨床試験で、ベースライン時の体重が 40.0 kg 以下の心性浮腫患者は、第 II 相試験 (263-102-00001) が 3/60 例 (OPC-61815 群 : 4 mg 及び 16 mg 各 1 例, トルバプタン 15 mg 群 1 例), 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) が 9/294 例 (OPC-61815 16 mg 群 4 例, トルバプタン 15 mg 群 5 例), 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) が 2/45 例 (OPC-61815 群 2 例) の計 14 例であった (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-8.1, CT-OP-2.1 参照)。このうち有害事象を発現した被験者は 9 例で, 第 II 相試験 (263-102-00001) が 3/3 例, 第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003) が 5/9 例 (OPC-61815 16 mg 群 3 例, トルバプタン 15 mg 群 2 例), 第 III 相非盲検試験 (263-102-00004) が OPC-61815 群 1/2 例であった。このうち OPC-61815 群の 6 例に認められた有害事象の一覧を表 2.7.4.5.1-1 に示した。重篤な有害事象の高度の高カリウム血症が投与前の体重 35.7 kg の被験者で発現したが, その他に高度な有害事象は認められず, 投与中止に至った有害事象もなかった。

表 2.7.4.5.1-1 ベースライン時の体重 40.0 kg 以下の心性浮腫患者で発現した有害事象（OPC-61815 を投与された被験者）

Study ID Subject ID Age/Sex/Race Weight	Treatment group	AE (MedDRA PT ^a / Verbatim term)	System Organ Class	Start/ End	Study day ^b	Dura tion (Days)	Serious ^c	IMP Causality	Severity	Actionr Regarding IMP	Outcome
26310200001 ██████████ 71/F/Asian 33 kg	OPC-61815 16 mg	便秘/Constipation	胃腸障害	20██████████/ 20██████████	3	12	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
26310200001 ██████████ 71/F/Asian 33 kg	OPC-61815 16 mg	褥瘡性潰瘍/ Right Sacral Pressure Ulcers	皮膚および皮下組 織障害	20██████████ 12:22/ 20██████████ 11:34	1	11	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
26310200003 ██████████ 71/F/Asian 33 kg	OPC-61815 16 mg	高カリウム血症/ Hyperkalemia	代謝および栄養障 害	20██████████ 05:50/ 20██████████	3	13	Y(6)	Related	Severe	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

表 2.7.4.5.1-1 ベースライン時の体重 40.0 kg 以下の心性浮腫患者で発現した有害事象（OPC-61815 を投与された被験者）（続き）

Study ID Subject ID Age/Sex/Race Weight	Treatment group	AE (MedDRA PT ^a / Verbatim term)	System Organ Class	Start/ End	Study day ^b	Dura tion (Days)	Serious ^c	IMP Causality	Severity	Actionr Regarding IMP	Outcome
26310200003 [REDACTED] 71/F/Asian 33 kg	OPC-61815 16 mg	高尿酸血症/ Worsening of Hyperuricaemia	代謝および栄養障 害	20[REDACTED]/ Ongoing	1	-	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Not Recovered/ Not Resolved
		脱水/Dehydration	代謝および栄養障 害	20[REDACTED]/ Ongoing	3	-	N	Related	Mild	Dose Not Changed	Recovering/ Resolving
		殿部損傷/ Skin Injury (Buttock)	傷害、中毒および 処置合併症	20[REDACTED]/ Ongoing	6	-	N	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		譫妄/Delirium	精神障害	20[REDACTED]/ Ongoing	11	-	N	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
		低カリウム血症/ Hypokalemia	代謝および栄養障 害	20[REDACTED]/ Ongoing	15	-	N	Not Related	Mild	Not Applicable	Not Recovered/ Not Resolved
26310200003 [REDACTED] 71/F/Asian 33 kg	OPC-61815 16 mg	発疹/Rash	皮膚および皮下組 織障害	20[REDACTED] 20:50/ 20[REDACTED] 07:47	3	2	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

2.7.4 臨床的安全性

表 2.7.4.5.1-1 ベースライン時の体重 40.0 kg 以下の心性浮腫患者で発現した有害事象（OPC-61815 を投与された被験者）（続き）

Study ID Subject ID Age/Sex/Race Weight	Treatment group	AE (MedDRA PT ^a / Verbatim term)	System Organ Class	Start/ End	Study day ^b	Dura tion (Days)	Serious ^c	IMP Causality	Severity	Actionr Regarding IMP	Outcome
26310200004 [REDACTED] 8 /F/Asian 3 kg	OPC-61815	悪心/Nausea	胃腸障害	20[REDACTED] 12:30/ 20[REDACTED] 14:00	1	1	N	Related	Moderate	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved
		下痢/Diarrhoea	胃腸障害	20[REDACTED]/ 20[REDACTED]	3	8	N	Not Related	Mild	Dose Not Changed	Recovered/ Resolved

AE: adverse event, ID: identifier, IMP: investigational medicinal product, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: preferred term

^a Adverse events coded in MedDRA V23.0.

^b Study day = AE onset date – study drug start date + 1.

^c Numbers in parentheses indicate the serious criteria met: 1 = Death, 2 = Life threatening condition, 3 = Persistent or significant disability/incapacity, 4 = Hospitalization, 5 = Congenital anomaly or birth defect, 6 = Medically significant condition.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-8.1, CT-OP-2.1>

2.7.4.5.2 外因性要因

OPC-61815 の安全性について、外因性要因に関する検討はしていない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

(1) OPC-61815 が他剤に与える影響

臨床用量において OPC-61815 がいずれの CYP 分子種又はトランスポーターを阻害又は誘導する可能性は低く、いずれの CYP 分子種又はトランスポーターの基質とも相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられる。また、臨床用量において OPC-61815 が血漿蛋白結合の置換を介して併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

活性本体であるトルバプタンに関しては、トルバプタン経口投与による薬物相互作用試験の成績より、以下の事項が明らかとなっている。トルバプタンとフロセミド¹、ヒドロクロロチアジド¹、アミオダロン²、ワルファリン³又はロバスタチンとの併用投与時に、臨床的に問題となる薬物相互作用は認められなかった。トルバプタンの水利尿作用により循環血漿量の減少をきたし、相対的に血清カリウム濃度が上昇する恐れがあるため、カリウム製剤との併用は推奨しない。V2-受容体拮抗薬であるトルバプタンは、フォンウィルブランド病、軽症の血友病、慢性腎臓病で認められる出血の予防又は治療に用いられるバソプレシンの合成類似化合物であるデスマプレシンによる V2-受容体の活性化を妨げる可能性がある。軽症のフォンウィルブランド病を有する男性患者に、トルバプタンの経口投与後約 2 時間に、デスマプレシンの点滴静注を行ったところ、フォンウィルブランド因子抗原又は第 VIII 因子は予測される活性上昇を示さなかった⁴。このため、OPC-61815 と V2-受容体作動薬との併用は推奨しない。

(2) 他剤が OPC-61815 に与える影響

OPC-61815 はホスファターゼによって加水分解されるため、CYP 分子種を阻害又は誘導するような他剤と併用しても、OPC-61815 の薬物動態は影響を受けないと考えられる。OPC-61815 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤との併用により、OPC-61815 フリー体の曝露量は 2 倍以下の上昇が認められたが、活性本体であるトルバプタンの曝露量は変化しなかった (2.7.2.3.1.6 (1) (b) 参照)。OPC-61815 の臨床最高用量が 16 mg (1 時間静脈内投与) であるのに対して 32 mg (1 時間静脈内投与) までの忍容性及び安全性が確認されていることから、臨床的に問題とならないと考えられる。OPC-61815 の蛋白結合率は 97.9%~98.3%で 99%未満のため、血漿蛋白結合置換を介して OPC-61815 が併用薬からの影響を受ける可能性は低いと考えられる。

CYP3A4 はトルバプタンの主要代謝酵素である^{5,6}。クリアランスの低下により、トルバプタンの曝露量が増加することから、CYP3A4 を強く阻害する薬剤との併用は注意が必要である^{7,8,9}。CYP3A4 誘導薬との併用は、トルバプタンの効果を減弱する可能性があるため注意が必要である。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦、授乳婦における OPC-61815 の安全性は確立していない。

OPC-61815 のラットにおける受胎能試験では、255 mg/kg/日で雌ラットに発情周期の異常が認め

られたものの、雌雄ラットの受胎能及び初期胚発生に OPC-61815 の影響は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生試験において催奇形性は示されず、母動物に死亡が認められる 255 mg/kg/日において、胚・胎児死亡の増加及び胎児発育の遅延が認められた。ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、63.75 mg/kg/日で未分娩、63.75 mg/kg/日以上で授乳期間中の全児死亡、127.5 mg/kg/日で難産、出産時全児死亡、妊娠期間の軽度延長及び出産率の減少が認められた。出生児に関しては、63.75 mg/kg/日以上で体重低値及び生存率の低下が認められた。

OPC-61815 の活性本体であるトルバプタンを、妊娠ラット及び妊娠ウサギの器官形成期に経口投与した。ラットでは、100 mg/kg/日以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、1,000 mg/kg/日で胎児体重の減少及び骨化の遅延が認められた。ウサギでは 100 mg/kg 以上で母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少、300 mg/kg/日以上で流産の増加、1,000 mg/kg/日で胚・胎児死亡の増加、催奇形性（胎児における小眼球、眼瞼開存、口蓋裂、短肢及び骨格奇形）が認められた。300 mg/kg/日では、催奇形性への影響は認められなかった。ウサギの曝露量は、ヒトでの用量である 60 mg の約 15 倍（ヒトにおける妊娠 11 日目の AUC_{24h}/AUC_{∞} に基づく）及び 324 倍（ mg/m^2 に基づく）であった^{10,11,12,13}。

これまでに OPC-61815 を投与された被験者（及びパートナー）で妊娠の報告はない。2019 年 5 月 18 日時点で、過去に実施されたすべてのトルバプタン臨床試験でトルバプタンを投与された被験者のうち 22 例とトルバプタンを投与された被験者のパートナー 8 例に妊娠が報告されている。妊娠が報告された被験者 22 例のうち 7 例は生児出産となった。生児出産であった被験者のうち 2 例には、妊娠高血圧が報告された。日本における 1 例（治験計画番号：156-10-003、ADPKD 患者対象）では、出生児に新生児黄疸が認められたが回復した。新生児黄疸は新生児で高頻度に発現するため、治験薬との因果関係は、治験責任医師により否定された。トルバプタンを投与された患者における残りの妊娠 15 例のうち、5 例は選択的妊娠中絶、4 例は自然流産、2 例は子宮外妊娠、1 例は死産、1 例は稽留流産（156-08-271 試験の 1 例における初回妊娠；本被験者はその後、2 回目の妊娠で妊娠高血圧を発現したが、生児出産となった）となり、1 例の転帰は報告されず、1 例の追跡調査が進行中である。パートナーの妊娠 7 例は生児出産となり、既知の異常はなく、1 例は自然流産となった。トルバプタンの試験でトルバプタンを投与された被験者とトルバプタンを投与された被験者のパートナーで報告された妊娠の一覧を表 2.7.4.5.4-1 に示す。

表 2.7.4.5.4-1 トルバプタンの試験でトルバプタンを投与された被験者又はそのパートナーで報告された妊娠の一覧

治験番号	被験者 ID	事象	転帰
156-003	██████████	妊娠	子宮外妊娠
	██████████	妊娠	不明 ^a
156-04-251	██████████	パートナーの妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	██████████	パートナーの妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	██████████	妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	██████████	妊娠	選択的妊娠中絶
	██████████	妊娠	選択的妊娠中絶
	██████████	妊娠	選択的妊娠中絶
	██████████	妊娠	自然流産
	██████████	妊娠	選択的妊娠中絶
156-08-271	██████████	妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	██████████	妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	██████████ ^b	妊娠	稽留流産
	██████████	妊娠高血圧	回復, 生児出産, 既知の異常なし
	██████████	妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	██████████	妊娠	子宮外妊娠
	██████████	妊娠	死産
156-10-003	2907	妊娠	生児出産, 既知の異常なし
		妊娠高血圧	
	2902	妊娠	生児出産。新生児黄疸が認められたが回復した。新生児黄疸は新生児で高頻度に発現するため, 治験薬との因果関係は治験責任医師によって否定された。新生児には両側腎嚢胞の異常が認められた。
	2722	パートナーの妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	2742	パートナーの妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	2724	パートナーの妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	2624	パートナーの妊娠	生児出産, 既知の異常なし
	156-09-290	██████████	妊娠
██████████		妊娠	自然流産
156-13-210	██████████	妊娠	自然流産
	██████████	妊娠	選択的妊娠中絶
	██████████	パートナーの妊娠	自然流産
156-13-211	██████████	妊娠	追跡調査進行中
	██████████	パートナーの妊娠	不明 ^a

^a 国際医学団体協議会 (CIOMS) フォームにおいて, 妊娠転帰に関する情報は報告されなかった。

^b 被験者 ██████████ は試験期間中に 2 回妊娠した。1 回目は稽留流産となり, 2 回目は妊娠高血圧を発現したが, 生児出産となった。

OPC-61815 及びトルバプタンがヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明であるが, ラットの試験では, 母乳中に排泄されることが示されている。OPC-61815 の投薬中は授乳を中止する必要がある。

2.7.4.5.5 過量投与

第 III 相非劣性検証試験 (263-102-00003 試験) において、OPC-61815 の過量投与が 1 例報告され、2 倍量 (32 mg) が投与された (資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.2 PDEV-1 参照)。当該被験者で過量投与に伴う有害事象は認められなかった (資料番号 5.3.5.1-01, 16.2.7 AE-1 参照)。健康成人で OPC-61815 32 mg までの単回静脈内投与及び 20 mg までの 1 日 1 回 7 日間反復静脈内投与において、良好な忍容性が認められた。OPC-61815 及びその活性本体であるトルバプタンの中毒に対する特定の解毒剤はない。急性過量投与時の徴候及び症状として、薬理作用 (血清ナトリウム濃度上昇, 多尿, 口渇, 脱水, 体液量減少) の過剰反応が予想される。急速な血清ナトリウム濃度増加の発現割合及び重症度が上昇する可能性がある。

単回投与毒性試験から、概略の致死量は、雌ラットは 510 mg/kg であったが、雄ラットでは 510 mg/kg より高く、イヌの雌雄では 255 mg/kg より高いと推定された。ラット及びイヌの単回静脈内投与によって、510 mg/kg で雌ラットに死亡例が出現したが、255 mg/kg では死亡はみられなかった。

過量投与した場合、まず毒性の程度を見極めることが重要である。過量投与の詳細な経緯と内容入手し、理学的検査を実施する必要がある。複数の薬剤が関与している可能性も考慮する。治療としては、呼吸、心電図、血圧をモニターしながら、対症療法及び支持療法を行い、必要に応じて水分及び電解質を補給する。強力で長期にわたる水利尿作用が予想され、水分の経口摂取で対応できない場合には、電解質及び体液平衡を注意深くモニターしながら、低張液の静脈内投与にて治療を行うことが必要である。心電図のモニターを直ちに開始し、検査値が正常範囲に戻るまで継続する。OPC-61815 及びその活性本体であるトルバプタンは、ヒトの血漿蛋白との結合率が高く (97.9%以上)、透析は OPC-61815 及びトルバプタンの除去には効果的ではない。過量投与された患者が回復するまで、医療上の管理及び観察を継続する必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

OPC-61815 は安全性薬理試験及び毒性試験から特筆すべき中枢作用を示さなかった。また、OPC-61815 は心性浮腫の体液貯留改善を目的とした薬剤であることから、依存性及び乱用を誘発する可能性はないと考える。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

OPC-61815 投与後の離脱症状及び反跳現象を検討した試験は実施していない。

心性浮腫患者を対象とした試験では、最終投与 7~10 日後まで安全性を評価した。OPC-61815 の投与が終了した後は、他の利尿薬の使用を制限しなかった。心性浮腫の実薬対照試験併合での最終投与翌々日以降に発現した有害事象を資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-9.1 に示した。離脱症状及び反跳現象を示唆する結果はみられなかった。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

OPC-61815 が自動車運転及び機械操作、又は精神機能の障害に影響を及ぼす可能性を検討した試験は実施していない。心性浮腫の実薬対照試験併合では、OPC-61815 を投与した被験者では、浮動性めまい (OPC-61815 群 2/197 例, トルバプタン 15 mg 群 2/157 例, 以下同順) 及び失神 (1/197

例, 0/157 例)が認められたが, 精神障害関連の発現割合はトルバプタン投与と比べて同程度であった(器官別大分類の精神障害: 4/197 例, 1/157 例) (資料番号 5.3.5.3-01, CT-AC-3.2.1 参照)。乗り物を運転したり機械を操作したりする場合には, 浮動性めまい及び失神が起こる可能性があることを考慮する必要がある。

2.7.4.6 市販後データ

OPC-61815 は未発売 (20■年■月現在) のため, 市販後データはない。

2.7.4.7 付録

2.7.4.7.1 実薬対照試験併合の表

表 2.7.4.7.1-1 有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)
Subject with any TEAEs	91	(56.9)	95	(60.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(15.6)	28	(17.8)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	1	(0.6)
倦怠感	2	(1.3)	2	(1.3)
口渇	13	(8.1)	16	(10.2)
廃用症候群	1	(0.6)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.6)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	2	(1.3)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	1	(0.6)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(0.6)	2	(1.3)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	1	(0.6)
発熱	4	(2.5)	2	(1.3)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	2	(1.3)
穿刺部位腫脹	1	(0.6)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.6)	1	(0.6)
血管穿刺部位内出血	2	(1.3)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害	30	(18.8)	21	(13.4)
低カリウム血症	1	(0.6)	2	(1.3)
低ナトリウム血症	1	(0.6)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	2	(1.3)
脱水	15	(9.4)	6	(3.8)
血液量減少症	0	(0.0)	1	(0.6)
電解質失調	1	(0.6)	0	(0.0)
食欲減退	2	(1.3)	1	(0.6)
高カリウム血症	9	(5.6)	3	(1.9)
高ナトリウム血症	4	(2.5)	4	(2.5)
高尿酸血症	4	(2.5)	3	(1.9)
傷害、中毒および処置合併症	4	(2.5)	4	(2.5)
挫傷	1	(0.6)	1	(0.6)
殿部損傷	1	(0.6)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	1	(0.6)
血管確保部位疼痛	1	(0.6)	0	(0.0)
転倒	1	(0.6)	2	(1.3)
免疫系障害	1	(0.6)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	1	(0.6)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.6)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	1	(0.6)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-1 有害事象（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(1.9)	3	(1.9)
咳嗽	1	(0.6)	0	(0.0)
起坐呼吸	0	(0.0)	1	(0.6)
鼻出血	2	(1.3)	2	(1.3)
外科および内科処置	1	(0.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.6)	0	(0.0)
心臓障害	10	(6.3)	11	(7.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	1	(0.6)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	1	(0.6)
徐脈	1	(0.6)	2	(1.3)
心不全	1	(0.6)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	1	(0.6)
心室性頻脈	3	(1.9)	2	(1.3)
心房細動	2	(1.3)	3	(1.9)
急性心不全	1	(0.6)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	1	(0.6)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	(2.5)	3	(1.9)
上咽頭炎	1	(0.6)	2	(1.3)
尿路感染	0	(0.0)	1	(0.6)
敗血症	1	(0.6)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚カンジダ	1	(0.6)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.6)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.6)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.6)	1	(0.6)
乳房痛	1	(0.6)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	1	(0.6)
皮膚および皮下組織障害	11	(6.9)	9	(5.7)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)
そう痒症	1	(0.6)	2	(1.3)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.6)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)
湿疹	3	(1.9)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	1	(0.6)
発疹	3	(1.9)	3	(1.9)
皮下出血	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚びらん	1	(0.6)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.6)
褥瘡性潰瘍	1	(0.6)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-1 有害事象（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)
眼障害	1	(0.6)	1	(0.6)
ドライアイ	1	(0.6)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	1	(0.6)
神経系障害	4	(2.5)	5	(3.2)
体位性めまい	0	(0.0)	1	(0.6)
失神	1	(0.6)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.6)	2	(1.3)
脳梗塞	0	(0.0)	1	(0.6)
頭痛	2	(1.3)	1	(0.6)
筋骨格系および結合組織障害	5	(3.1)	4	(2.5)
筋痙縮	1	(0.6)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	1	(0.6)
背部痛	3	(1.9)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	1	(0.6)
頸部痛	1	(0.6)	2	(1.3)
精神障害	2	(1.3)	1	(0.6)
混合性幻覚	0	(0.0)	1	(0.6)
譫妄	2	(1.3)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.6)	3	(1.9)
うっ血性肝障害	1	(0.6)	1	(0.6)
肝損傷	0	(0.0)	1	(0.6)
肝障害	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害	21	(13.1)	21	(13.4)
上腹部痛	1	(0.6)	0	(0.0)
下痢	2	(1.3)	2	(1.3)
便秘	9	(5.6)	9	(5.7)
口内乾燥	4	(2.5)	8	(5.1)
口唇乾燥	1	(0.6)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.3)	1	(0.6)
大腸ポリープ	0	(0.0)	1	(0.6)
悪心	3	(1.9)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	1	(0.6)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.6)
腎および尿路障害	5	(3.1)	8	(5.1)
尿道潰瘍	0	(0.0)	1	(0.6)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(0.6)
慢性腎臓病	0	(0.0)	1	(0.6)
排尿困難	1	(0.6)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	1	(0.6)
腎不全	0	(0.0)	1	(0.6)
腎機能障害	4	(2.5)	3	(1.9)
血尿	0	(0.0)	1	(0.6)

表 2.7.4.7.1-1 有害事象（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	12	(7.5)	7	(4.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	1	(0.6)
便潜血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)
心電図QT延長	1	(0.6)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(1.3)	2	(1.3)
肝酵素上昇	0	(0.0)	1	(0.6)
血中カリウム増加	3	(1.9)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	2	(1.3)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	2	(1.3)	0	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.6)	1	(0.6)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.6)
血圧低下	1	(0.6)	2	(1.3)
血液およびリンパ系障害	4	(2.5)	4	(2.5)
貧血	3	(1.9)	4	(2.5)
鉄欠乏性貧血	1	(0.6)	0	(0.0)
血管障害	5	(3.1)	8	(5.1)
低血圧	3	(1.9)	6	(3.8)
起立性低血圧	1	(0.6)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.6)	1	(0.6)
高血圧	0	(0.0)	1	(0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.2.1>

表 2.7.4.7.1-2 副作用（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)
Subject with any TEAEs	47	(29.4)	49	(31.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	14	(8.8)	17	(10.8)
倦怠感	1	(0.6)	1	(0.6)
口渇	13	(8.1)	15	(9.6)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	1	(0.6)
代謝および栄養障害	17	(10.6)	14	(8.9)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.6)
脱水	10	(6.3)	6	(3.8)
血液量減少症	0	(0.0)	1	(0.6)
高カリウム血症	3	(1.9)	1	(0.6)
高ナトリウム血症	4	(2.5)	4	(2.5)
高尿酸血症	1	(0.6)	1	(0.6)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.6)
注入に伴う反応	0	(0.0)	1	(0.6)
外科および内科処置	1	(0.6)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.6)	0	(0.0)
心臓障害	4	(2.5)	0	(0.0)
心室性頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
心房細動	1	(0.6)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.6)	0	(0.0)
神経系障害	1	(0.6)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.6)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.6)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.6)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	2	(1.3)
肝損傷	0	(0.0)	1	(0.6)
肝障害	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害	7	(4.4)	11	(7.0)
便秘	2	(1.3)	3	(1.9)
口内乾燥	4	(2.5)	8	(5.1)
悪心	1	(0.6)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	1	(0.6)
腎および尿路障害	3	(1.9)	3	(1.9)
慢性腎臓病	0	(0.0)	1	(0.6)
腎不全	0	(0.0)	1	(0.6)
腎機能障害	3	(1.9)	1	(0.6)

表 2.7.4.7.1-2 副作用（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg (N=160)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)
臨床検査	9	(5.6)	3	(1.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.6)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(0.6)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(1.3)	1	(0.6)
血中カリウム増加	2	(1.3)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	1	(0.6)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	2	(1.3)	0	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.6)	1	(0.6)
血中尿酸増加	0	(0.0)	1	(0.6)
血圧低下	1	(0.6)	1	(0.6)
血液およびリンパ系障害	1	(0.6)	0	(0.0)
貧血	1	(0.6)	0	(0.0)
血管障害	4	(2.5)	3	(1.9)
低血圧	2	(1.3)	3	(1.9)
起立性低血圧	1	(0.6)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.6)	0	(0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.2.2>

表 2.7.4.7.1-3 高度の副作用（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subject with any TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
高カリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.5.2>

表 2.7.4.7.1-4 重篤な副作用（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject with any TEAEs	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)	0 (0.0)					
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
高カリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
心臓障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)					
心房細動	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)					

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.6.2>

表 2.7.4.7.1-5 投与中止に至った副作用（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subject with any TEAEs	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	5	(3.1)	7	(3.6)	5	(3.2)
代謝および栄養障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.6)
脱水	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
高ナトリウム血症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	1	(0.6)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
心房細動	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
胃腸障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
口内乾燥	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腎および尿路障害	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.0)	2	(1.3)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(0.6)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.0)	1	(0.6)
血中ナトリウム増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.0)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.8.2>

表 2.7.4.7.1-6 高ナトリウム血症関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject with any TEAEs	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.8)	6 (3.0)	4 (2.5)	4 (2.5)	4 (2.5)	4 (2.5)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.0)	4 (2.0)	4 (2.0)	4 (2.5)	4 (2.5)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.0)	4 (2.0)	4 (2.0)	4 (2.5)	4 (2.5)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.0)	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.9.1>

表 2.7.4.7.1-7 急激な血清ナトリウム濃度上昇関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subject with any TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
外科および内科処置	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.10.1>

表 2.7.4.7.1-8 水利尿作用関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC- 61815 2 mg (N=13) n (%)	OPC- 61815 4 mg (N=12) n (%)	OPC- 61815 8 mg (N=12) n (%)	OPC- 61815 16 mg (N=160) n (%)	OPC- 61815 All ^a (N=197) n (%)	Tolvaptan 15 mg (N=157) n (%)
Subject with any TEAEs	2 (15.4)	1 (8.3)	1 (8.3)	34 (21.3)	38 (19.3)	39 (24.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	13 (8.1)	15 (7.6)	16 (10.2)
口渇	0 (0.0)	1 (8.3)	1 (8.3)	13 (8.1)	15 (7.6)	16 (10.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (9.4)	15 (7.6)	6 (3.8)
脱水	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (9.4)	15 (7.6)	6 (3.8)
神経系障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	3 (1.5)	3 (1.9)
体位性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
失神	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)	2 (1.3)
胃腸障害	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (3.1)	6 (3.0)	8 (5.1)
口内乾燥	1 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	5 (2.5)	8 (5.1)
口唇乾燥	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.3)
血圧低下	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	2 (1.3)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	4 (2.0)	6 (3.8)
低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.5)	6 (3.8)
起立性低血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.11.1 >

表 2.7.4.7.1-9 高カリウム血症関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject with any TEAEs	0 (0.0)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (8.8)	16 (8.1)	4 (2.5)					
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (6.3)	11 (5.6)	3 (1.9)					
電解質失調	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
高カリウム血症	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (5.6)	10 (5.1)	3 (1.9)					
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
筋痙縮	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
臨床検査	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.0)	1 (0.6)					
血中カリウム増加	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	4 (2.0)	1 (0.6)					

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.12.1 >

表 2.7.4.7.1-10 肝機能障害関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Subject with any TEAEs	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.5)	5 (2.5)	6 (3.8)					
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.0)	3 (1.9)					
うっ血性肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)					
肝損傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)					
肝機能異常	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)					
肝障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)					
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.9)	3 (1.5)	3 (1.9)					
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)					
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.3)	2 (1.0)	2 (1.3)					
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)					

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.13.1>

表 2.7.4.7.1-11 腎機能障害関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13)		OPC-61815 4 mg (N=12)		OPC-61815 8 mg (N=12)		OPC-61815 16 mg (N=160)		OPC-61815 All ^a (N=197)		Tolvaptan 15 mg (N=157)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subject with any TEAEs	0	(0.0)	2	(16.7)	1	(8.3)	6	(3.8)	9	(4.6)	7	(4.5)
腎および尿路障害	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	4	(2.5)	6	(3.0)	6	(3.8)
急性腎障害	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.5)	1	(0.6)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
腎機能障害	0	(0.0)	1	(8.3)	0	(0.0)	4	(2.5)	5	(2.5)	3	(1.9)
臨床検査	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(1.3)	3	(1.5)	1	(0.6)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	2	(1.3)	3	(1.5)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	1	(0.6)	2	(1.0)	1	(0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.14.1>

表 2.7.4.7.1-12 血栓・凝固能亢進状態関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13) n (%)		OPC-61815 4 mg (N=12) n (%)		OPC-61815 8 mg (N=12) n (%)		OPC-61815 16 mg (N=160) n (%)		OPC-61815 All ^a (N=197) n (%)		Tolvaptan 15 mg (N=157) n (%)	
	Subject with any TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1
神経系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.15.1>

表 2.7.4.7.1-13 心室細動・心室頻拍関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13) n (%)		OPC-61815 4 mg (N=12) n (%)		OPC-61815 8 mg (N=12) n (%)		OPC-61815 16 mg (N=160) n (%)		OPC-61815 All ^a (N=197) n (%)		Tolvaptan 15 mg (N=157) n (%)	
	Subject with any TEAEs	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(1.9)	4	(2.0)	3
心臓障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(1.9)	4	(2.0)	3	(1.9)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
心室性頻脈	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(8.3)	3	(1.9)	4	(2.0)	2	(1.3)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.16.1>

表 2.7.4.7.1-14 注入反応関連の有害事象（実薬対照試験併合）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 2 mg (N=13) n (%)		OPC-61815 4 mg (N=12) n (%)		OPC-61815 8 mg (N=12) n (%)		OPC-61815 16 mg (N=160) n (%)		OPC-61815 All ^a (N=197) n (%)		Tolvaptan 15 mg (N=157) n (%)	
Subject with any TEAEs	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	14	(8.8)	16	(8.1)	11	(7.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	7	(4.4)	9	(4.6)	5	(3.2)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.0)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
注射部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	2	(1.3)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)
穿刺部位腫脹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.3)	2	(1.0)	0	(0.0)
血管穿刺部位反応	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.0)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
免疫系障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(4.4)	7	(3.6)	5	(3.2)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)	1	(0.5)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)
湿疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(1.5)	0	(0.0)
発疹	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.9)	3	(1.5)	3	(1.9)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.6)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-3.17.1>

表 2.7.4.7.1-15 心電図カテゴリーカル解析（実薬対照試験併合）

Parameter	Criteria	OPC-61815 2 mg			OPC-61815 4 mg			OPC-61815 8 mg			OPC-61815 16 mg			OPC-61815 All ^a			Tolvaptan 15 mg		
		Ne ^b	n ^c	(%)	Ne ^b	n ^c	(%)	Ne ^b	n ^c	(%)	Ne ^b	n ^c	(%)	Ne ^b	n ^c	(%)	Ne ^b	n ^c	(%)
QTcF Interval, Aggregate (msec)	Measurement Value >450	13	9	(69.2)	12	7	(58.3)	12	5	(41.7)	134	87	(64.9)	171	108	(63.2)	135	82	(60.7)
	Measurement Value >480	13	3	(23.1)	12	4	(33.3)	12	2	(16.7)	134	46	(34.3)	171	55	(32.2)	135	34	(25.2)
	Measurement Value >500	13	2	(15.4)	12	1	(8.3)	12	0	(0.0)	134	24	(17.9)	171	27	(15.8)	135	17	(12.6)
	Change from Baseline >30	13	3	(23.1)	12	3	(25.0)	12	2	(16.7)	119	16	(13.4)	156	24	(15.4)	119	12	(10.1)
	Change from Baseline >60	13	0	(0.0)	12	0	(0.0)	12	1	(8.3)	119	2	(1.7)	156	3	(1.9)	119	1	(0.8)

ECG: electrocardiogram, electrocardiography, QTcF: QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula

Note: Re-reading data was used for the timepoints which had re-reading data.

^a OPC-61815 All: OPC-61815 2 mg, 4 mg, 8 mg, and 16 mg groups

^b Ne is the total number of subjects with at least one post-baseline numeric result for the given ECG parameter.

^c n is the number of subjects with ECG of potential clinical relevance.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-6.2.1>

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）

(1) 性別

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	Male (N=120)		Female (N=40)		Male (N=108)		Female (N=49)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Subject with any TEAEs	62	(51.7)	29	(72.5)	63	(58.3)	32	(65.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	19	(15.8)	6	(15.0)	17	(15.7)	11	(22.4)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
倦怠感	1	(0.8)	1	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)
口渇	10	(8.3)	3	(7.5)	10	(9.3)	6	(12.2)
廃用症候群	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	1	(0.8)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
発熱	2	(1.7)	2	(5.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
穿刺部位腫脹	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	1	(0.8)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
代謝および栄養障害	19	(15.8)	11	(27.5)	15	(13.9)	6	(12.2)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
脱水	9	(7.5)	6	(15.0)	3	(2.8)	3	(6.1)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
電解質失調	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	0	(0.0)	2	(5.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
高カリウム血症	7	(5.8)	2	(5.0)	3	(2.8)	0	(0.0)
高ナトリウム血症	2	(1.7)	2	(5.0)	2	(1.9)	2	(4.1)
高尿酸血症	2	(1.7)	2	(5.0)	3	(2.8)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	3	(2.5)	1	(2.5)	2	(1.9)	2	(4.1)
挫傷	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
殿部損傷	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
血管確保部位疼痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
免疫系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	Male (N=120)		Female (N=40)		Male (N=108)		Female (N=49)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(1.7)	1	(2.5)	0	(0.0)	3	(6.1)
咳嗽	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起坐呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
鼻出血	1	(0.8)	1	(2.5)	0	(0.0)	2	(4.1)
外科および内科処置	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	8	(6.7)	2	(5.0)	6	(5.6)	5	(10.2)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
徐脈	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(0.9)	1	(2.0)
心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
心室性頻脈	2	(1.7)	1	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)
心房細動	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(2.0)
急性心不全	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
頻脈	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(0.8)	3	(7.5)	2	(1.9)	1	(2.0)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(2.5)	1	(0.9)	1	(2.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
敗血症	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
乳房痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	5	(4.2)	6	(15.0)	6	(5.6)	3	(6.1)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
湿疹	1	(0.8)	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
発疹	1	(0.8)	2	(5.0)	2	(1.9)	1	(2.0)
皮下出血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	Male (N=120)		Female (N=40)		Male (N=108)		Female (N=49)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
眼障害	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
ドライアイ	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
神経系障害	2	(1.7)	2	(5.0)	2	(1.9)	3	(6.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.1)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
頭痛	1	(0.8)	1	(2.5)	0	(0.0)	1	(2.0)
筋骨格系および結合組織障害	3	(2.5)	2	(5.0)	3	(2.8)	1	(2.0)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
背部痛	2	(1.7)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
頸部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)
精神障害	0	(0.0)	2	(5.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
混合性幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
譫妄	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.8)	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(2.0)
うっ血性肝障害	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
胃腸障害	14	(11.7)	7	(17.5)	16	(14.8)	5	(10.2)
上腹部痛	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	2	(5.0)	1	(0.9)	1	(2.0)
便秘	8	(6.7)	1	(2.5)	8	(7.4)	1	(2.0)
口内乾燥	2	(1.7)	2	(5.0)	6	(5.6)	2	(4.1)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	2	(5.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
悪心	2	(1.7)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎および尿路障害	5	(4.2)	0	(0.0)	5	(4.6)	3	(6.1)
尿道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
排尿困難	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
腎機能障害	4	(3.3)	0	(0.0)	2	(1.9)	1	(2.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	Male (N=120)		Female (N=40)		Male (N=108)		Female (N=49)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
臨床検査	9	(7.5)	3	(7.5)	7	(6.5)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図Q T延長	0	(0.0)	1	(2.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(1.7)	0	(0.0)	2	(1.9)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血中カリウム増加	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	2	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.9)	0	(0.0)
血圧低下	0	(0.0)	1	(2.5)	2	(1.9)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	4	(3.3)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(6.1)
貧血	3	(2.5)	0	(0.0)	1	(0.9)	3	(6.1)
鉄欠乏性貧血	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	5	(4.2)	0	(0.0)	6	(5.6)	2	(4.1)
低血圧	3	(2.5)	0	(0.0)	6	(5.6)	0	(0.0)
起立性低血圧	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-7.1.1>

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

(2) 年齢

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg		Tolvaptan 15 mg	
	< 65 (N=26) n (%)	≥ 65 (N=134) n (%)	< 65 (N=15) n (%)	≥ 65 (N=142) n (%)
Subject with any TEAEs	16 (61.5)	75 (56.0)	8 (53.3)	87 (61.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (19.2)	20 (14.9)	2 (13.3)	26 (18.3)
カテーテル留置部位紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
倦怠感	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	2 (1.4)
口渇	3 (11.5)	10 (7.5)	0 (0.0)	16 (11.3)
廃用症候群	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入部位血管外漏出	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位そう痒感	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注射部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
注射部位静脈炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
発熱	0 (0.0)	4 (3.0)	1 (6.7)	1 (0.7)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (0.7)
穿刺部位腫脹	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
胸痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
血管穿刺部位内出血	1 (3.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	4 (15.4)	26 (19.4)	3 (20.0)	18 (12.7)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (6.7)	1 (0.7)
低ナトリウム血症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
低血糖	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (0.7)
脱水	2 (7.7)	13 (9.7)	0 (0.0)	6 (4.2)
血液量減少症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
電解質失調	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
高カリウム血症	1 (3.8)	8 (6.0)	1 (6.7)	2 (1.4)
高ナトリウム血症	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	4 (2.8)
高尿酸血症	1 (3.8)	3 (2.2)	0 (0.0)	3 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	4 (2.8)
挫傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
殿部損傷	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
注入に伴う反応	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血管確保部位疼痛	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
転倒	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
免疫系障害	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
造影剤アレルギー	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺機能低下症	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	3 (2.1)
咳嗽	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
起坐呼吸	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
鼻出血	1 (3.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 65 (N=26)		≥ 65 (N=134)		< 65 (N=15)		≥ 65 (N=142)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
外科および内科処置	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	4	(15.4)	6	(4.5)	1	(6.7)	10	(7.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
徐脈	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
心室性頻脈	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(6.7)	1	(0.7)
心房細動	1	(3.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	3	(2.1)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頻脈	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(3.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	3	(2.1)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚カンジダ	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
乳房痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	2	(7.7)	9	(6.7)	1	(6.7)	8	(5.6)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発疹	1	(3.8)	2	(1.5)	0	(0.0)	3	(2.1)
皮下出血	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 65 (N=26)		≥ 65 (N=134)		< 65 (N=15)		≥ 65 (N=142)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
神経系障害	1	(3.8)	3	(2.2)	2	(13.3)	3	(2.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
頭痛	1	(3.8)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	5	(3.7)	1	(6.7)	3	(2.1)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
背部痛	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頸部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
精神障害	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)
混合性幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
譫妄	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
うっ血性肝障害	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害	4	(15.4)	17	(12.7)	2	(13.3)	19	(13.4)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	2	(1.4)
便秘	3	(11.5)	6	(4.5)	1	(6.7)	8	(5.6)
口内乾燥	1	(3.8)	3	(2.2)	0	(0.0)	8	(5.6)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)	1	(0.7)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
悪心	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
腎および尿路障害	0	(0.0)	5	(3.7)	0	(0.0)	8	(5.6)
尿道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
排尿困難	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	0	(0.0)	4	(3.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg		Tolvaptan 15 mg	
	< 65 (N=26)	≥ 65 (N=134)	< 65 (N=15)	≥ 65 (N=142)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	3 (11.5)	9 (6.7)	1 (6.7)	6 (4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (3.8)	2 (1.5)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	1 (3.8)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血圧低下	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	2 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	4 (3.0)	0 (0.0)	4 (2.8)
貧血	0 (0.0)	3 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.8)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	3 (11.5)	2 (1.5)	1 (6.7)	7 (4.9)
低血圧	1 (3.8)	2 (1.5)	1 (6.7)	5 (3.5)
起立性低血圧	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-7.1.2>

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

(3) 血清アルブミン濃度

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 3 g/dL (N=11)		≥ 3 g/dL (N=149)		< 3 g/dL (N=14)		≥ 3 g/dL (N=143)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
Subject with any TEAEs	5	(45.5)	86	(57.7)	12	(85.7)	83	(58.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(9.1)	24	(16.1)	2	(14.3)	26	(18.2)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
倦怠感	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.4)
口渇	0	(0.0)	13	(8.7)	0	(0.0)	16	(11.2)
廃用症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱	1	(9.1)	3	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
穿刺部位腫脹	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(7.1)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	2	(18.2)	28	(18.8)	3	(21.4)	18	(12.6)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(7.1)	1	(0.7)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	1	(0.7)
脱水	1	(9.1)	14	(9.4)	0	(0.0)	6	(4.2)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
電解質失調	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(9.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
高カリウム血症	1	(9.1)	8	(5.4)	0	(0.0)	3	(2.1)
高ナトリウム血症	1	(9.1)	3	(2.0)	0	(0.0)	4	(2.8)
高尿酸血症	0	(0.0)	4	(2.7)	1	(7.1)	2	(1.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)	4	(2.8)
挫傷	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
殿部損傷	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血管確保部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
起坐呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻出血	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.4)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 3 g/dL (N=11)		≥ 3 g/dL (N=149)		< 3 g/dL (N=14)		≥ 3 g/dL (N=143)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
外科および内科処置	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	10	(6.7)	0	(0.0)	11	(7.7)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
心室性頻脈	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
心房細動	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	3	(2.1)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	1	(9.1)	3	(2.0)	1	(7.1)	2	(1.4)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
乳房痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	1	(9.1)	10	(6.7)	1	(7.1)	8	(5.6)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発疹	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	3	(2.1)
皮下出血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 3 g/dL (N=11)		≥ 3 g/dL (N=149)		< 3 g/dL (N=14)		≥ 3 g/dL (N=143)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
神経系障害	0	(0.0)	4	(2.7)	2	(14.3)	3	(2.1)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
失神	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(7.1)	1	(0.7)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頭痛	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	5	(3.4)	1	(7.1)	3	(2.1)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
背部痛	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頸部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(7.1)	1	(0.7)
精神障害	1	(9.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
混合性幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
譫妄	1	(9.1)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(7.1)	2	(1.4)
うっ血性肝障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
胃腸障害	0	(0.0)	21	(14.1)	2	(14.3)	19	(13.3)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	2	(1.3)	0	(0.0)	2	(1.4)
便秘	0	(0.0)	9	(6.0)	0	(0.0)	9	(6.3)
口内乾燥	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)	8	(5.6)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	2	(1.3)	1	(7.1)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	3	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	0	(0.0)	5	(3.4)	2	(14.3)	6	(4.2)
尿道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
排尿困難	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	0	(0.0)	4	(2.7)	0	(0.0)	3	(2.1)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(7.1)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg		Tolvaptan 15 mg	
	< 3 g/dL (N=11)	≥ 3 g/dL (N=149)	< 3 g/dL (N=14)	≥ 3 g/dL (N=143)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	1 (9.1)	11 (7.4)	2 (14.3)	5 (3.5)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
便潜血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
便潜血陽性	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図QT延長	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	2 (1.4)
肝酵素上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中カリウム増加	0 (0.0)	3 (2.0)	0 (0.0)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中尿素増加	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (7.1)	0 (0.0)
血中尿酸増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (7.1)	0 (0.0)
血圧低下	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.4)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	4 (2.7)	1 (7.1)	3 (2.1)
貧血	0 (0.0)	3 (2.0)	1 (7.1)	3 (2.1)
鉄欠乏性貧血	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	0 (0.0)	5 (3.4)	2 (14.3)	6 (4.2)
低血圧	0 (0.0)	3 (2.0)	2 (14.3)	4 (2.8)
起立性低血圧	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)
静脈炎	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)
高血圧	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-7.1.3>

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

(4) 血清クレアチニン濃度

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 2 mg/dL		≥ 2 mg/dL		< 2 mg/dL		≥ 2 mg/dL	
	(N=145)	(N=15)	(N=134)	(N=23)	(N=134)	(N=23)	(N=23)	(N=23)
Subject with any TEAEs	86	(59.3)	5	(33.3)	80	(59.7)	15	(65.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	25	(17.2)	0	(0.0)	26	(19.4)	2	(8.7)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
倦怠感	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
口渇	13	(9.0)	0	(0.0)	14	(10.4)	2	(8.7)
廃用症候群	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
発熱	4	(2.8)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
穿刺部位腫脹	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血管穿刺部位内出血	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	27	(18.6)	3	(20.0)	14	(10.4)	7	(30.4)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	2	(8.7)
低ナトリウム血症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(4.3)
脱水	13	(9.0)	2	(13.3)	4	(3.0)	2	(8.7)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
電解質失調	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
高カリウム血症	8	(5.5)	1	(6.7)	3	(2.2)	0	(0.0)
高ナトリウム血症	4	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(4.3)
高尿酸血症	3	(2.1)	1	(6.7)	3	(2.2)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	2	(1.4)	2	(13.3)	4	(3.0)	0	(0.0)
挫傷	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
殿部損傷	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血管確保部位疼痛	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
免疫系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 2 mg/dL (N=145)		≥ 2 mg/dL (N=15)		< 2 mg/dL (N=134)		≥ 2 mg/dL (N=23)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
咳嗽	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
起坐呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
鼻出血	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
外科および内科処置	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	10	(6.9)	0	(0.0)	9	(6.7)	2	(8.7)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
徐脈	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
心不全	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
心室性頻脈	3	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(4.3)
心房細動	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(4.3)
急性心不全	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頻脈	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	4	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
上咽頭炎	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
敗血症	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚カンジダ	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
乳房痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	11	(7.6)	0	(0.0)	7	(5.2)	2	(8.7)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
そう痒症	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
湿疹	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
発疹	3	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(8.7)
皮下出血	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚びらん	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
褥瘡性潰瘍	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
眼障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
ドライアイ	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 2 mg/dL (N=145)		≥ 2 mg/dL (N=15)		< 2 mg/dL (N=134)		≥ 2 mg/dL (N=23)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
神経系障害	3	(2.1)	1	(6.7)	4	(3.0)	1	(4.3)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
失神	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頭痛	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	4	(2.8)	1	(6.7)	3	(2.2)	1	(4.3)
四肢痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋痙縮	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
背部痛	2	(1.4)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
頸部痛	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(4.3)
精神障害	1	(0.7)	1	(6.7)	1	(0.7)	0	(0.0)
混合性幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
譫妄	1	(0.7)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(4.3)
うっ血性肝障害	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)
胃腸障害	19	(13.1)	2	(13.3)	18	(13.4)	3	(13.0)
上腹部痛	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	1	(0.7)	1	(6.7)	1	(0.7)	1	(4.3)
便秘	9	(6.2)	0	(0.0)	7	(5.2)	2	(8.7)
口内乾燥	4	(2.8)	0	(0.0)	8	(6.0)	0	(0.0)
口唇乾燥	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
悪心	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎および尿路障害	5	(3.4)	0	(0.0)	8	(6.0)	0	(0.0)
尿道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
排尿困難	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
腎機能障害	4	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.2)	0	(0.0)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 2 mg/dL (N=145)		≥ 2 mg/dL (N=15)		< 2 mg/dL (N=134)		≥ 2 mg/dL (N=23)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
臨床検査	12	(8.3)	0	(0.0)	7	(5.2)	0	(0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
便潜血陽性	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図Q T延長	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血中カリウム増加	3	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血中クレアチニン増加	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿素増加	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
血圧低下	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.5)	0	(0.0)
血液およびリンパ系障害	3	(2.1)	1	(6.7)	3	(2.2)	1	(4.3)
貧血	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.2)	1	(4.3)
鉄欠乏性貧血	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	5	(3.4)	0	(0.0)	5	(3.7)	3	(13.0)
低血圧	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.2)	3	(13.0)
起立性低血圧	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈炎	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-7.1.4>

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

(5) 血清ナトリウム濃度

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 135 mEq/L (N=16)		≥ 135 mEq/L (N=144)		< 135 mEq/L (N=15)		≥ 135 mEq/L (N=142)	
	n (%)		n (%)		n (%)		n (%)	
Subject with any TEAEs	8	(50.0)	83	(57.6)	7	(46.7)	88	(62.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(25.0)	21	(14.6)	2	(13.3)	26	(18.3)
カテーテル留置部位紅斑	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
倦怠感	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)
口渇	2	(12.5)	11	(7.6)	0	(0.0)	16	(11.3)
廃用症候群	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
悪寒	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入部位血管外漏出	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位そう痒感	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注射部位腫脹	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
注射部位静脈炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発熱	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(6.7)	1	(0.7)
穿刺部位疼痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
穿刺部位腫脹	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
胸痛	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血管穿刺部位内出血	1	(6.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
非心臓性胸痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
代謝および栄養障害	3	(18.8)	27	(18.8)	2	(13.3)	19	(13.4)
低カリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
低ナトリウム血症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
低血糖	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(1.4)
脱水	1	(6.3)	14	(9.7)	0	(0.0)	6	(4.2)
血液量減少症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
電解質失調	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
食欲減退	1	(6.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
高カリウム血症	1	(6.3)	8	(5.6)	1	(6.7)	2	(1.4)
高ナトリウム血症	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	4	(2.8)
高尿酸血症	0	(0.0)	4	(2.8)	1	(6.7)	2	(1.4)
傷害、中毒および処置合併症	1	(6.3)	3	(2.1)	0	(0.0)	4	(2.8)
挫傷	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
殿部損傷	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
注入に伴う反応	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血管確保部位疼痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
転倒	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
免疫系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
造影剤アレルギー	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
内分泌障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 135 mEq/L (N=16)		≥ 135 mEq/L (N=144)		< 135 mEq/L (N=15)		≥ 135 mEq/L (N=142)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	3	(2.1)
咳嗽	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
起坐呼吸	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
鼻出血	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)
外科および内科処置	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
低ナトリウム血症の急速補正	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
心臓障害	0	(0.0)	10	(6.9)	1	(6.7)	10	(7.0)
僧帽弁閉鎖不全症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
冠動脈狭窄	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
徐脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心室性期外収縮	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
心室性頻脈	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(6.7)	1	(0.7)
心房細動	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	3	(2.1)
急性心不全	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞性頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
洞結節機能不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頻脈	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.1)
上咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
尿路感染	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
敗血症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
気管支炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚カンジダ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肺炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
乳房痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
良性前立腺肥大症	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	(0.0)	11	(7.6)	2	(13.3)	7	(4.9)
うっ滞性皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
接触皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
湿疹	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)
爪破損	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
発疹	0	(0.0)	3	(2.1)	1	(6.7)	2	(1.4)
皮下出血	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚びらん	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
皮膚炎	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
褥瘡性潰瘍	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 135 mEq/L (N=16)		≥ 135 mEq/L (N=144)		< 135 mEq/L (N=15)		≥ 135 mEq/L (N=142)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼障害	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
ドライアイ	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
網膜出血	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
神経系障害	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	5	(3.5)
体位性めまい	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
失神	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
浮動性めまい	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
脳梗塞	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頭痛	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	1	(6.3)	4	(2.8)	2	(13.3)	2	(1.4)
筋痙縮	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
筋骨格痛	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
背部痛	1	(6.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
関節痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
頸部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(6.7)	1	(0.7)
精神障害	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
混合性幻覚	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
譫妄	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝胆道系障害	0	(0.0)	1	(0.7)	2	(13.3)	1	(0.7)
うっ血性肝障害	0	(0.0)	1	(0.7)	1	(6.7)	0	(0.0)
肝損傷	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
肝障害	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
胃腸障害	3	(18.8)	18	(12.5)	2	(13.3)	19	(13.4)
上腹部痛	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
下痢	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)
便秘	1	(6.3)	8	(5.6)	1	(6.7)	8	(5.6)
口内乾燥	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	8	(5.6)
口唇乾燥	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
嘔吐	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	1	(0.7)
大腸ポリープ	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
悪心	1	(6.3)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
胃前庭部毛細血管拡張症	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
腹痛	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎および尿路障害	1	(6.3)	4	(2.8)	1	(6.7)	7	(4.9)
尿道潰瘍	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
急性腎障害	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
慢性腎臓病	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
排尿困難	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
神経因性膀胱	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎不全	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
腎機能障害	0	(0.0)	4	(2.8)	0	(0.0)	3	(2.1)
血尿	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)

表 2.7.4.7.1-16 背景因子別の有害事象発現割合（実薬対照試験併合）（続き）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 16 mg				Tolvaptan 15 mg			
	< 135 mEq/L (N=16)		≥ 135 mEq/L (N=144)		< 135 mEq/L (N=15)		≥ 135 mEq/L (N=142)	
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
臨床検査	1	(6.3)	11	(7.6)	1	(6.7)	6	(4.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
便潜血	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(6.7)	0	(0.0)
便潜血陽性	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
心電図QT延長	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
肝機能検査値上昇	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	2	(1.4)
肝酵素上昇	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中カリウム増加	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中クレアチニン増加	0	(0.0)	2	(1.4)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中ナトリウム増加	1	(6.3)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
血中尿素増加	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
血中尿酸増加	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)
血圧低下	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	2	(1.4)
血液およびリンパ系障害	1	(6.3)	3	(2.1)	0	(0.0)	4	(2.8)
貧血	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	4	(2.8)
鉄欠乏性貧血	1	(6.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
血管障害	0	(0.0)	5	(3.5)	0	(0.0)	8	(5.6)
低血圧	0	(0.0)	3	(2.1)	0	(0.0)	6	(4.2)
起立性低血圧	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)
静脈炎	0	(0.0)	1	(0.7)	0	(0.0)	1	(0.7)
高血圧	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-AC-7.1.5>

2.7.4.7.2 第 III 相非盲検試験の表

表 2.7.4.7.2-1 有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class Preferred Term	OPC-61815					
	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38) n (%)		Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7) n (%)		Total (N=45) n (%)	
Total	29	(76.3)	6	(85.7)	35	(77.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5	(13.2)	0	(0.0)	5	(11.1)
口渇	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
末梢腫脹	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
注入部位腫脹	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
注射部位炎症	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
発熱	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
胸痛	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
代謝および栄養障害	6	(15.8)	2	(28.6)	8	(17.8)
低カリウム血症	2	(5.3)	2	(28.6)	4	(8.9)
低血糖	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
血液量減少症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
高カリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
高カルシウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
高ナトリウム血症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1	(2.6)	2	(28.6)	3	(6.7)
皮下血腫	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
硬膜下血腫	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
術後譫妄	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	(7.9)	0	(0.0)	3	(6.7)
呼吸障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
胸水	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
鼻出血	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
心臓障害	3	(7.9)	0	(0.0)	3	(6.7)
心室性頻脈	3	(7.9)	0	(0.0)	3	(6.7)
感染症および寄生虫症	6	(15.8)	1	(14.3)	7	(15.6)
医療機器関連感染	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
単純ヘルペス	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
尿路感染	4	(10.5)	0	(0.0)	4	(8.9)
白癬感染	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
皮膚および皮下組織障害	5	(13.2)	0	(0.0)	5	(11.1)
湿疹	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
皮膚乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
紅斑	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
薬疹	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
褥瘡性潰瘍	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
神経系障害	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
頭痛	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
顔面麻痺	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)

表 2.7.4.7.2-1 有害事象（第 III 相非盲検試験）（続き）

System Organ Class Preferred Term	OPC-61815					
	Subjects With Dose Maintained at 8 mg (N=38) n (%)		Subjects With Dose Increased to 16 mg (N=7) n (%)		Total (N=45) n (%)	
筋骨格系および結合組織障害	4	(10.5)	1	(14.3)	5	(11.1)
四肢痛	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
背部痛	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
関節痛	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
頸部痛	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
精神障害	6	(15.8)	2	(28.6)	8	(17.8)
不安	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
不眠症	4	(10.5)	0	(0.0)	4	(8.9)
譫妄	2	(5.3)	1	(14.3)	3	(6.7)
肝胆道系障害	5	(13.2)	1	(14.3)	6	(13.3)
肝機能異常	5	(13.2)	0	(0.0)	5	(11.1)
薬物性肝障害	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
胃腸障害	14	(36.8)	2	(28.6)	16	(35.6)
下痢	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
便秘	11	(28.9)	1	(14.3)	12	(26.7)
口内乾燥	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
嘔吐	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
悪心	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
血便排泄	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
腎および尿路障害	2	(5.3)	1	(14.3)	3	(6.7)
糖尿病性腎症	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
腎機能障害	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
血尿	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
臨床検査	6	(15.8)	1	(14.3)	7	(15.6)
ヘモグロビン減少	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(2.2)
国際標準比増加	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
肝酵素上昇	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
血中カリウム減少	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
血圧上昇	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
C-反応性蛋白増加	1	(2.6)	0	(0.0)	1	(2.2)
血管障害	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)
静脈炎	2	(5.3)	0	(0.0)	2	(4.4)

MedDRA/J Version 23.0

^a Subjects are counted once, per term, for the most severe of multiple occurrences of a specific MedDRA Preferred Term.

<資料番号 5.3.5.2-01 : CT-8.2>

表 2.7.4.7.2-2 高ナトリウム血症関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	1	(2.2)
代謝および栄養障害	1	(2.2)
高ナトリウム血症	1	(2.2)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.1.1 >

表 2.7.4.7.2-3 水利尿作用関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	3	(6.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.2)
口渇	1	(2.2)
胃腸障害	2	(4.4)
口内乾燥	2	(4.4)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.3.1 >

表 2.7.4.7.2-4 高カリウム血症関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	1	(2.2)
代謝および栄養障害	1	(2.2)
高カリウム血症	1	(2.2)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.4.1 >

表 2.7.4.7.2-5 肝機能障害関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	8	(17.8)
肝胆道系障害	6	(13.3)
肝機能異常	5	(11.1)
薬物性肝障害	1	(2.2)
臨床検査	2	(4.4)
国際標準比増加	1	(2.2)
肝酵素上昇	1	(2.2)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.5.1>

表 2.7.4.7.2-6 腎機能障害関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	1	(2.2)
腎および尿路障害	1	(2.2)
腎機能障害	1	(2.2)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.6.1 >

表 2.7.4.7.2-7 心室細動・心室頻拍関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	3	(6.7)
心臓障害	3	(6.7)
心室性頻脈	3	(6.7)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.8.1 >

表 2.7.4.7.2-8 注入反応関連の有害事象（第 III 相非盲検試験）

System Organ Class MedDRA Preferred Term	OPC-61815 (N=45) n (%)	
Subject with any TEAEs	6	(13.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3	(6.7)
注入部位腫脹	1	(2.2)
注射部位炎症	2	(4.4)
皮膚および皮下組織障害	3	(6.7)
湿疹	2	(4.4)
薬疹	1	(2.2)

MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE: treatment-emergent adverse event

Note: Adverse events are coded in MedDRA V23.0.

<資料番号 5.3.5.3-01 : CT-OP-1.9.1>

2.7.4.8 文献

- 1 Shoaf SE, Bricmont P, Mallikaarjun S. Effects of CYP3A4 inhibition and induction on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(4):579-87.
- 2 Shoaf SE, Elizari MV, Wang Z, Sekar K, Grinfeld LR, Barbagelata NA, et al. Tolvaptan administration does not affect steady state amiodarone concentrations in patients with cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10(3):165-71.
- 3 Shoaf SE, Bramer SL, Bricmont P, Zimmer CA. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction between tolvaptan, a non-peptide AVP antagonist, and furosemide or hydrochlorothiazide. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50(2):213-22.
- 4 Blumenfeld JD, Tepler J, Mauer A, Coller B, Bichet DG, Smith B. Tolvaptan inhibition of desmopressin effects on coagulation factors in a patient with decreased von Willebrand factor and polycystic kidney disease. *Blood*. 2011;118(2):474-6.
- 5 Kudo S. In vitro study of metabolism of OPC-41061 enantiomers using microsomes derived from human AHH-1TK+/- cells expressing human cytochrome P450s in livers. Otsuka Report No. 010760, 1997.
- 6 Kudo S. Study of metabolism of OPC-41061 using microsomes derived from human livers. Otsuka Report No. 011240, 1997.
- 7 Bramer S. A randomized double-blind study to assess the safety and pharmacokinetics of concomitant administration of orally administered OPC-41061 tablets and ketoconazole in healthy adult male and female volunteers. Otsuka Clinical Study Report 156-■■-201, issued 07 Dec 2000, amended 15 Feb 2001.
- 8 Bricmont P, Zimmer C. An open-label, randomized, two-period crossover study of the pharmacokinetic interaction between tolvaptan and grapefruit juice following single oral dose administration of 60 mg tolvaptan tablets to healthy men and women. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-■■-240, issued 14 Jun 2005.
- 9 Zimmer C. An open-label, sequential study of the effects of rifampin administration on tolvaptan pharmacokinetics and pharmacodynamics in normal, healthy volunteers. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-■■-239, issued 20 Jun 2006.
- 10 Miyatake M. Embryo-fetal development study of OPC-41061 administered orally to rabbits (II). Otsuka Report No. 013174, 1999.
- 11 Miyatake M. Embryo-fetal development study of OPC-41061 administered orally to rabbits at various periods of organogenesis. Otsuka Report No. 013400, 2000.
- 12 Miyatake M. Toxicokinetic study of OPC-41061 administered orally to pregnant rabbits (II). Otsuka Report No. 013578, 2000.
- 13 Bramer S. A single center, placebo controlled, double-blind, crossover, randomized ascending single dose study to determine the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of orally administered OPC-41061 tablets in healthy male and female adult volunteers. Otsuka Clinical Study Report for Protocol 156-■■-210, issued 20 Sep 2001, amended 19 Dec 2002.

サムタス点滴静注用 8 mg
サムタス点滴静注用 16 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.7.5 参考文献

大塚製薬株式会社

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 2.7.1 章の参考文献

該当なし

2.7.5.2 2.7.2 章の参考文献

[2.7.2.6 参考文献を参照](#)

2.7.5.3 2.7.3 章の参考文献

[2.7.3.7 参考文献を参照](#)

2.7.5.4 2.7.4 章の参考文献

[2.7.4.8 参考文献を参照](#)